

Síndrome coronario agudo. Fisiopatología y genética

Gilberto Vargas-Alarcón,* José Manuel Fragoso,* Hilda Delgadillo**

*Departamento de Biología Molecular, **Departamento de Hemodinamia. Instituto Nacional de Cardiología Ignacio Chávez.

*Acute coronary syndrome.
Physiopathology and genetics*

ABSTRACT

The acute coronary syndrome (ACS) is characterized by a spectrum of arterial diseases that include unstable angina and myocardial infarction. In the last 10 years, ACS has become the cause of up to 29% of deaths in the industrialized countries, becoming the main cause of death, and it will most probably stay that way for the year 2020. The physiopathogenesis of ACS include oxidative, inflammatory, and thrombotic processes. Diverse molecules participate in the processes, increasing or decreasing the damage. The genes that encode these molecules have been associated with the disease. However, in some cases inconsistent results in different populations have been reported. In this review the physiopathogenesis and the role of several candidate genes involved in the pathogenesis of ACS are discussed.

Key words. Acute coronary syndrome. Myocardial infarction. Unstable angina. Physiopathogenesis. Genetics.

RESUMEN

El síndrome isquémico coronario agudo (SICA) se caracteriza por un espectro de enfermedades arteriales que incluyen la angina inestable y el infarto agudo del miocardio. En los últimos diez años el SICA ha constituido la causa de hasta 29% de los fallecimientos en los países industrializados, lo cual lo convierte en la principal causa de muerte y probablemente en el 2020 seguirá siéndolo. La fisiopatogénesis del SICA incluye procesos oxidativos, inflamatorios y trombóticos. Diversas moléculas participan en estos procesos incrementando o disminuyendo el daño. Los genes que codifican para esas moléculas han sido asociados con la enfermedad. Sin embargo, en algunos casos se han reportado resultados inconsistentes en algunas poblaciones. En esta revisión se discuten algunos aspectos de la fisiopatogénesis y el papel de varios genes candidatos involucrados en la patogénesis del SICA.

Palabras clave. Síndrome isquémico coronario agudo. Infarto al miocardio. Angina inestable. Fisiopatogénesis. Genética.

RESUMEN CLÍNICO

Paciente masculino de 63 años de edad, originario y residente del Distrito Federal, ocupación comerciante. Tiene antecedentes familiares de hipertensión arterial, diabetes mellitus y cardiopatía isquémica. Como antecedentes patológicos de importancia, tabaquismo positivo que inició en la adolescencia y durante su juventud, llegando a fumar hasta 40 cigarrillos al día hábito abandonado hace 20 años, hipertensión diagnosticada hace 20 años en tratamiento con metoprolol 95 mg cada 24 hrs, amlodipino 5 mg cada 24 hrs y captopril 25 mg cada 12 hrs, diabetes mellitus tipo 2 de cinco años de diagnóstico en tratamiento con glibenclamida, dislipidemia mixta en tratamiento con bezafibrato y simvastatina.

En 2001 inició con dolor en tórax anterior de tipo opresivo que se irradia al cuello y brazo izquierdo que aparece cuando realiza esfuerzos físicos y cede con el reposo, por tal motivo se le realizó un estudio de perfusión miocárdica encontrando infarto no transmural en la región inferolateral con isquemia importante del tejido residual e isquemia moderada en la región anterolateral la fracción de expulsión de 50%; se realizó posteriormente coronariografía encontrando lesiones significativas en la descendente anterior segmento medio por lo que se realizó angioplastia con balón y se implantó un Stent metálico. Se documentó, además, una lesión significativa en el segmento proximal de la coronaria derecha donde también se realizó angioplastia y se implantaron dos Stents metálicos empalmados.

El paciente continuó seguimiento y se mantuvo asintomático y en tratamiento médico con regular apego al mismo, en clase funcional I de la NYHA (New York Heart Association) y CCS (Canadian Cardiovascular Society). Se mantuvo con talla de 1.65 m y peso de 85 kg, con un IMC de 31.2 sin llevar adecuadamente la dieta y con estilo de vida sedentario.

Nuevamente se presenta en Urgencias en 2003 por presentar en reposo dolor torácico intenso 9/10, opresivo con irradiación a ambos brazos, mandíbula y región posterior del tórax; se acompañó de sudoración profusa (diaforesis), dificultad para respirar (disnea) con una duración en total de 90 min, el dolor disminuyó tras la administración de nitroglicerina sublingual. A su ingreso al hospital, el electrocardiograma documentó elevación del segmento ST en las derivaciones precordiales de V1 a V6 de más de 2 mm, onda Q en las derivaciones DII, DIII y aVF, lo cual sugiere zona de necrosis inferior e infarto agudo del miocardio con elevación del segmento ST de localización anterior. Los laboratorios a su ingreso reportaron glucosa 168, creatinina 1.4, BUN 18.2, colesterol total 250, HDL 30 y LDL 140, triglicéridos 220, Hb 14.9, hto 43, leucocitos 6900. Enzimas cardíacas elevadas con CPK total 650, CPK MB 70, Troponina I 2.79.

Se ingresa al paciente a angioplastia primaria encontrándose restenosis del Stent que se había implantado previamente a la descendente anterior, por lo que se procede a realizar intervencionismo con angioplastia más implantación de un nuevo Stent liberador de fármaco. Posteriormente, se mantiene estable y es egresado con medidas generales, manejo médico y rehabilitación cardíaca, así como cambios en el estilo de vida (dieta para diabético baja en colesterol y triglicéridos, ejercicio, control de la presión arterial, dislipidemia y peso).

INTRODUCCIÓN

El síndrome isquémico coronario agudo (SICA) se caracteriza por un espectro de enfermedades arteriales, que incluyen la angina inestable y el infarto agudo del miocardio con y sin elevación del segmento ST en un electrocardiograma. En el infarto agudo del miocardio existe una interrupción abrupta y súbita del flujo arterial coronario, generalmente relacionada con fenómenos trombóticos agudos asociados con lesiones coronarias por placas de aterosclerosis.

De acuerdo con el tiempo de duración de la obstrucción trombótica y a la pérdida de irrigación mio-

cárdica se desencadenará una serie de alteraciones. Estas alteraciones se observarán inicialmente a nivel de los miocitos y promoverán un franco deterioro con desastrosas consecuencias a nivel de la anatomía regional y parietal cardíaca con desarreglos hemodinámicos e interacciones compensadoras a nivel neurohormonal. La situación en que se presenta la angina inestable no parece relacionada con un mayor trabajo cardíaco. Es decir, la isquemia miocárdica no parece justificarse por un mayor consumo miocárdico de oxígeno y, por lo tanto, la causa es una disminución aguda del flujo sanguíneo coronario.

La rotura de la placa va seguida de una hemorragia intralesional a través de su superficie rota y una trombosis intraluminal que provoca crecimiento rápido de ésta, lo que da lugar a la progresión brusca de la lesión coronaria. Otro mecanismo que contribuye a esta progresión aguda podría ser la proliferación acelerada de células musculares lisas y el aumento de matriz, consecuencia de mecanismos inflamatorios superficiales, denudación endotelial, adherencia y degranulación de las plaquetas y factores de crecimiento sanguíneos. La presencia clínica y el resultado dependen de la intensidad y la duración de la isquemia.

El SICA es por tanto, consecuencia de un desequilibrio entre el aporte y la demanda de oxígeno a nivel del miocardio y suele producirse por una reducción aguda o subaguda de dicho aporte debido a la disrupción de una placa arteriosclerótica asociada a fenómenos inflamatorios, trombosis, vasoconstricción y microembolización.

EPIDEMIOLOGÍA

En los últimos diez años el SICA ha constituido la causa de hasta 29% de los fallecimientos en los países industrializados, lo que la convierte en la principal causa de muerte y probablemente, en 2020 seguirá siéndolo. Es responsable de más de 45% de los fallecimientos en mayores de 65 años y de 70% en mayores de 75 años.¹ El SICA es la primera causa de muerte en varones mayores de 45 años y en mujeres mayores de 65.² En Estados Unidos, la tercera parte de los varones desarrollan algún tipo de enfermedad cardiovascular antes de alcanzar los 60 años, siendo el SICA el más frecuente.

El estudio Framingham proporcionó datos que permitieron estimaciones fiables de la morbimortalidad cardiovascular tras el seguimiento durante 36 años de una muestra poblacional de 5,209 individuos de 35 a 94 años. Sus resultados indican que la incidencia media anual de las enfermedades cardiovasculares va

desde 0.5% en hombres entre los 35 y 44 años, hasta 5.9% en los de edades comprendidas entre 85 y 94 años.³ Datos obtenidos del Instituto Nacional de Estadística, Geografía e Informática (INEGI),⁴ en México posicionan a las enfermedades cardiovasculares como la primera causa de mortalidad con 17% de prevalencia, siendo más frecuentes en los hombres de edades comprendidas entre 30 y 55 años, en comparación con las mujeres que presentan 14% de prevalencia, con una edad que oscila entre los 40 a 60 años.

Por otro lado, estudios en países como España, también han mostrado un elevado número de pacientes que ingresan a centros hospitalarios con algún padecimiento isquémico coronario agudo, con una prevalencia de 55%, tal vez la más alta en el mundo convirtiéndose en la primera causa de muerte en ese país.⁵

FISIOPATOGENIA

Migración de las lipoproteínas de baja densidad (LDL)

Estudios en animales y humanos han demostrado que la hipercolesterolemia compuesta en su mayoría por LDL, causa una activación focal en el endotelio y espacio subendotelial de las arterias coronarias. Provoca la infiltración y retención de LDLs en la íntima arterial que inicia una respuesta inflamatoria en la pared arterial.⁶ Se sabe que las LDLs tienen una relación esencial en el desarrollo de la placa aterosclerótica. La internalización y acumulación intravascular del colesterol, LDLs y ésteres de colesterol depende probablemente de dos mecanismos, uno activo dependiente de receptores específicos en el endotelio y otro pasivo de receptores independientes, presumiblemente cuando el daño endotelial es más avanzado.

El endotelio, las células del músculo liso y la matriz extracelular juegan un papel crítico en el proceso de oxidación de las LDLs. La LDLox altera la actividad de la óxido nítrico sintetasa (NOS), por lo tanto provoca una disminución de la producción de óxido nítrico (NO), un importante vasodilatador que disminuye la expresión de VCAM-1, ICAM-1 y MCP-1, además de mantener el tono vascular adecuado;⁷ por otro lado, el anión superóxido (O₂⁻) aumentado en la hipercolesterolemia, produce una inactivación oxidativa del ON produciendo un potente peroxinitrito (ONOO⁻), que a bajas concentraciones puede tener igual efecto que el NO, pero en elevadas concentraciones es tóxico para las células endoteliales, provocando una disfunción endotelial.⁸

Asimismo, la LDLox también puede activar al factor nuclear de transcripción NFκB estimulando la producción de la proteína quimioatrayente de monocitos-1 (MCP-1) y al factor estimulador de colonias de macrófagos (M-CSF). La lisofosfatidil colina que se encuentra en las LDL induce la expresión de moléculas de adhesión vascular-1 (-VCAM-1), moléculas de adhesión intracelular-1 (ICAM-1) y E- y P- selectinas entre otras que se exponen en el endotelio, que participan en la adhesión, rodamiento y migración del monocito hacia el espacio subendotelial.

La matriz extracelular y el proceso oxidativo

La teoría de que las lipoproteínas entran y se acumulan en la arteria se ha estudiado por décadas. El fenómeno de la infiltración comprende dos factores que confieren acumulación y retención de las lipoproteínas en la matriz extracelular: el primero es la hiperlipidemia, es decir, elevadas concentraciones de lipoproteínas en plasma conllevan a una mayor infiltración hacia la pared arterial. El segundo, y tal vez más importante, involucra a la matriz extracelular y sugiere que anomalías en la matriz permiten una gran retención de partículas que contienen lípidos. Es decir, la teoría sugiere que los lípidos son convertidos a formas inflamatorias que conducen a las células blancas a reaccionar con éstas en la pared arterial.

La matriz extracelular está compuesta por colágeno, elastina, proteoglicanos, y proteínas como la fibronectina, laminina y tenascina. Los proteoglicanos son macromoléculas compuestas por un grupo complejo de proteínas lineales y de largas cadenas de carbohidratos, llamados glicosaminoglicanos (GAGs). Las células que regulan la producción de los proteoglicanos dentro de la arteria son las células de músculo liso, células endoteliales y los macrófagos responsables de la síntesis de los proteoglicanos en la pared arterial.

La asociación de la LDL con los proteoglicanos fue estudiada en los años sesenta y se demostró que los mucopolisacáridos de las arterias se unen a la beta lipoproteína formando una asociación compleja donde también participan otras macromoléculas como el fibrinógeno.⁹

Estudios más recientes han demostrado que las VLDL y las LDL interaccionan con los proteoglicanos a diferencia de las HDL's. La región responsable de esta interacción entre los proteoglicanos y la LDL es la subunidad apoB100, en la cual se identificaron ocho aminoácidos agrupados cargados positi-

vamente.¹⁰ Estos ocho aminoácidos (arginina y lisina) se identificaron en el sitio B (residuo 3359 a 3369) de la subunidad apoB100 y se observó que interaccionan con proteoglicanos (CS/DS).

Otros estudios hacen referencia a interacciones con otros elementos de la matriz extracelular que participan en la retención y acúmulo de las LDLs (colágeno, elastina). Se ha demostrado *in vitro* que la colágena I y III interaccionan con LDL nativas; también se observó que la LDLox presenta una mayor afinidad por la colágena que la LDL nativa. Por su parte, estudios *in vitro* de arterias ateroscleróticas demostraron que la elastina tiene una alta afinidad por la LDLox y/o nativa. Dadas estas observaciones, la elevada concentración de LDL en plasma y las interacciones de la LDL con la matriz extracelular, conllevan a la retención y acumulación de LDLs y al desarrollo temprano de la placa aterosclerótica.

Proceso oxidativo

Las células endoteliales, células de músculo liso y macrófagos, entre otras fuentes importantes de especies reactivas de oxígeno (ROS) como el superóxido (O_2^-) juegan un papel importante en la modificación oxidativa de la LDL a LDLox. Un evento importante para que se inicie la formación de la placa aterosclerótica, es el transporte de las LDLox a través del endotelio hacia la pared arterial. Como se mencionó, la LDLox desencadena una inflamación aguda en la cual hay activación de moléculas pro- y antiinflamatorias que conllevan a un evento isquémico coronario agudo. Durante el proceso de fagocitosis es secretada una hemo-proteína que amplifica el potencial oxidativo del peróxido de hidrógeno (H_2O_2) ya que interacciona con el Cl^- en condiciones fisiológicas formando hipoclorito (HOCl), que interacciona con la molécula de O_2^- produciendo radicales ($OH^\cdot$).¹¹

Asimismo, el complejo NADPH oxidasa, tal vez la mayor fuente de O_2^- , después del transporte de electrones en la mitocondria tiene un papel importante en la vasculatura de las arterias. Estudios en cultivo celular y en modelos animales proveen evidencia del papel crítico de la NADPH oxidasa en el proceso aterosclerótico debido a que este complejo aumenta la concentración de O_2^- . Durante la formación de la placa aterosclerótica, el complejo NADPH oxidasa y la producción de O_2^- son incrementados en células vasculares y endoteliales por un número de agonistas (la angiotensina II, trombina, PDGF y el factor de necrosis tumoral- α) asociados con la patogénia.

Además, estudios en conejos con hipercolesterolemia propensos a desarrollar un evento isquémico coronario agudo, mostraron que el receptor de la angiotensina-1 (AT1) se expresa más en el endotelio e incrementa la producción de O_2^- que se asocia con la disfunción endotelial. Otro estudio mostró que inhibiendo el receptor AT1 con un antagonista, se inhibe el complejo oxidasa y se reduce la aparición temprana de la placa aterosclerótica, sugiriendo que el estrés oxidativo juega un papel importante en algún evento isquémico coronario agudo.

Recientemente Azumí, *et al.*,¹² reportaron que en placas ateroscleróticas de humano, la producción de ROS y LDLox son especialmente asociadas con la subunidad p22phox del complejo NADPH oxidasa, lo que sugiere que las ROS catalizan la formación de LDLox, que son reconocidas por macrófagos en el espacio subendotelial dando como resultado la activación y formación de células espumosas.¹³

Otro sistema no menos importante es la activación de xantina oxidasa, que genera O_2^- por la catalización de hipoxantina y xantina a ácido úrico. Bajo condiciones fisiopatológicas, ésta es otra fuente de estrés oxidativo vascular, ya que la xantina oxidasa existe en plasma, en células endoteliales y células de músculo liso vascular. En conejos hipercolesterolémicos se ha observado incremento en la actividad vascular de la xantina oxidasa.¹⁴ El desacoplamiento de la óxido nítrico sintasa (NOS), en especial la NOS endotelial también son fuente importante de O_2^- en la patología.¹⁵ Es claro observar que el estrés oxidativo tiene un papel importante en la transformación de la LDL nativa a LDLox.

Proceso inflamatorio

La inflamación juega un papel importante en el desarrollo del SICA. En los últimos años, un número creciente de observaciones ha demostrado que la inflamación es muy importante en la patogénia de la aterosclerosis y de sus complicaciones, hasta el punto de que, actualmente, la aterosclerosis se considera una enfermedad inflamatoria.

El fenómeno inflamatorio se inicia cuando las lipoproteínas circulantes quedan atrapadas en la matriz extracelular subendotelial y se oxidan, adquiriendo así propiedades pro-inflamatorias que dan lugar a una cadena de eventos que incluyen el depósito de monocitos circulantes que exacerban la respuesta inflamatoria al fagocitar los lípidos, la producción excesiva de elementos de la matriz extracelular y reclutamiento de nuevas células. Todos estos eventos van provocando un aumento en el volumen del ate-

roma o placa ateromatosa y la consecuente disminución de la luz arterial llegando incluso a ocluirla por completo, lo que generará isquemia del tejido irrigado por tal vaso. Sin embargo, otro evento frecuente es que ocurra la ruptura de la placa, con lo que se exponen componentes subendoteliales altamente trombogénicos que generan trombosis arterial y por lo tanto isquemia, que dependiendo del vaso sanguíneo que se trate, será la menor o mayor lesión al tejido, en especial cardíaco.

Sin lugar a dudas el fenómeno inflamatorio desempeña un importante papel en el desarrollo de la aterosclerosis coronaria y probablemente constituye el factor de transformación de un síndrome coronario estable a inestable.¹⁶ La respuesta inflamatoria no sólo promueve el inicio de un proceso aterosclerótico, sino que también contribuye al posterior crecimiento del ateroma y a la precipitación de sucesos trombóticos agudos.¹⁷

Cuadro 1. Citocinas de interés biológico importante: Se describen nomenclatura, función, síntesis, inducción y efectos.*

Citocina	Acción	Lugar de síntesis	Inductor	Acciones más importantes
IL-1	Pro inflamatoria	Células mononucleares	Microbiana o activación cascada inflamatoria (CI)	Pirógeno
IL-2	Antiinflamatoria	Linfocitos Th colaboradores	Sustancias microbianas o activación de CI	Factores de crecimiento de células T, induce la proliferación de todos los tipos de subpoblaciones linfocitarias. Estimula síntesis de interferón liberación de IL-1, TNF-alfa y beta
IL-4	Antiinflamatorio	Linfocitos Th, mastocitos y basófilos	Linfocitos B (Diferenciación de linfocitos B)	Bloquea síntesis de citoquinas, inhibe la síntesis <i>de novo</i> .
IL-6	Pro inflamatoria	Monocitos, macrófagos, célula endotelial y fibroblastos	IL-1 y endotoxinas	Pirógeno, síntesis de Ig's. Activación de la síntesis de proteínas de fase aguda.
IL-8	Pro inflamatoria	Monocitos, macrófagos, células endoteliales y fibroblastos	IL-1, TNF-alfa y endotoxinas	Factor quimiotáctico y activador de neutrófilos
IL-3	Pro inflamatoria	Linfocitos T activados, mastocitos	La hematopoyesis en situaciones de estrés	Regulador de la proliferación y diferenciación de progenitores hematopoyéticos.
TNF (α y β)	Pro Inflamatorio	Monocitos, macrófagos y células mononucleares	Inducen moléculas de adhesión y una respuesta inflamatoria	Respuesta a antígenos bacterianos, responsable del shock séptico
IL-10	Antiinflamatoria	Monocitos, macrófagos, célula endotelial y fibroblastos, también por linfocitos del tipo Th2	Inhibe la síntesis de muchas citocinas de tipo Th1	Efecto antiproliferativo, inmunomodulador, regula la angiogénesis
INF-gamma	Modulador	Monocitos, macrófagos, células endoteliales y fibroblastos	Elevan la producción de TNF, MHC I y II	Favorece la respuesta inflamatoria, induciendo la diferenciación de los linfocitos T hacia células efectoras Th1
TGF-beta	Modulador	Linfocitos T, monocitos, macrófagos, plaquetas entre otras células mononucleares	Induce la proliferación de fibroblastos, osteoblastos y células musculares lisas e incrementa la síntesis de matriz extracelular	Inhibe la síntesis de INF-gamma, TNF-alfa, IL-1, así como la citotoxicidad natural

*Tomado y modificado de las referencias 50, 51.

Los datos acumulados demuestran que la concentración elevada de marcadores circulantes de inflamación predice una respuesta cardiovascular desfavorable en individuos asintomáticos, en pacientes con cardiopatía isquémica estable y en pacientes con síndromes coronarios agudos.¹⁸ Varios estudios *in vitro* y en animales experimentales son apoyados por hallazgos clínicos de incremento de marcadores inflamatorios en pacientes con angina estable crónica,¹⁹ angina inestable e infarto agudo del miocardio.^{20,21}

De las moléculas inflamatorias que participan en esta serie de eventos destacan la interleucina-1 (IL-1), la interleucina-6 (IL-6), la interleucina-10 (IL-10), así como el factor de necrosis tumoral-alfa (TNF- α), el factor de crecimiento transformante-beta (TGF- β) y el interferón-gamma (INF- γ), entre otras moléculas inflamatorias²²⁻³¹ (Cuadro 1). Estas citocinas juegan un papel fundamental ya que están involucradas en la regulación de la hematopoyesis, linfopoyesis y afectan la función de todos los tipos celulares involucrados en el proceso inflamatorio. Sus principales efectos en el sistema cardiovascular incluyen el incremento en la expresión de moléculas de adhesión, la producción de citocinas endoteliales y óxido nítrico, aumento de la permeabilidad vascular, reducción de la actividad de lipoproteína lipasa, incremento de la síntesis de ácidos grasos hepáticos y efecto protrombótico.

GENÉTICA

El SICA es un padecimiento de etiología multifactorial en cuyo desencadenamiento participan factores ambientales y genéticos. Los factores ambientales están relativamente bien estudiados en diversas poblaciones; sin embargo, los estudios sobre los factores genéticos implicados son limitados y en algunos casos controversiales.

Actualmente los estudios genéticos involucran dos tipos de análisis que son los estudios ligamiento genético y los estudios de asociación o de casos y controles. Los primeros, se realizan en familias de casos múltiples, en las cuales hay individuos afectados y no afectados. Estos estudios pueden ser de alta penetrancia cuando se utilizan los datos de ambos individuos o de baja penetrancia cuando se utilizan sólo los datos de los individuos afectados. Este tipo de estudios tratan de establecer la cosegregación de algún polimorfismo con la enfermedad. Se utilizan de forma importante en enfermedades monogénicas, pero es difícil su uso en el caso de enfermedades poligénicas.

Por su parte, los estudios de asociación utilizan datos de individuos aislados tanto afectados como no afectados (casos y controles). Estos estudios implican tener un buen conocimiento de la fisiopatogenia de la enfermedad que se pretende estudiar y con ellos, elegir posibles genes candidatos de estudio. Es un estudio más directo, sin embargo, el problema es que en ocasiones no se conocen bien los mecanismos implicados en el desarrollo de ciertos padecimientos. En el caso de los síndromes isquémicos coronarios existen ya algunos estudios de ligamiento genético que han identificado regiones relevantes en diversos cromosomas de los cuales destacan los cromosomas 1, 2, 5, 6, 7, 8, 9, 11, 12, 13, 14, y 17.³²⁻³⁴ En el caso de los estudios de asociación existe una lista grande de genes candidatos, algunos ya estudiados y otros por estudiar y que podrían ser relevantes en la susceptibilidad al desarrollo del SICA (Cuadro 2).

En las últimas dos décadas varios estudios han demostrado que el proceso inflamatorio es importante en el desarrollo del SICA y/o algún evento inflamatorio, en especial las citocinas pro- y anti-inflamatorias como la IL-1, la IL-6, la IL-10, el TNF- α , el INF- γ y el TGF- β que regulan y/o activan el proceso inflama-

Cuadro 2. Genes candidatos de estudio en enfermedades cardiovasculares.

1. Metabolismo de lípidos:
 - Apolipoproteína B (ApoB)
 - Apolipoproteína E (ApoE)
 - Lipoprotein-lipasa (LPL)
 - Proteína que transfiere ésteres de colesterol (CETP)
2. Coagulación y fibrinólisis:
 - Glicoproteína IIIa del receptor de plaquetas (GP)
 - Glicoproteína I a del receptor de colágena (GP I a)
 - Fibrinógeno
 - Factor VII
 - Inhibidor del activador del plasminógeno
 - Factor XIII
3. Circulación y crecimiento vascular:
 - Enzima convertidora de angiotensina (ECA).
 - Angiotensinógeno (AGT)
 - Receptor tipo I de angiotensina II
4. Factores metabólicos:
 - Metilentetrahidrofolato reductasa (MTHFR)
5. Moléculas proinflamatorias:
 - Interleucina 1
 - Interleucina 6
 - Factor de necrosis tumoral alfa

torio.^{35,36} Diversos estudios han reportado varios polimorfismos ubicados en genes que codifican para estas citocinas y que podrían estar participando como marcadores de susceptibilidad para el desarrollo del SICA (Cuadro 3). Estos estudios indican que un grupo de genes localizados en la región 2q13 del cromosoma 2 se asocian con la susceptibilidad a desarrollar eventos inflamatorios.^{35,36} Uno en la región promotora (IL-1B -511T > C) que se relaciona con una mayor producción de IL-1 β en pacientes con diversas enfermedades.^{37,38} Asimismo, cuatro sitios polimórficos en el gen del antagonista del receptor de IL-1 (IL-1RN4T > C, IL-1RN6/1C > T, IL-1RN6/2G > C y IL-1RN-VNTR's) que se relacionan con un defecto de recono-

cimiento del antagonista: el antagonista tiene una función antiinflamatoria debido a que inhibe la activación de la IL-1 β .^{37,38}

El gen del TNF- α presenta varios sitios polimórficos en la región promotora del gen, los más estudiados en la literatura son el TNF- α -238 A > G y el TNF- α -308 T1 > T2, que se ubican en la región 6p21 del cromosoma 6. Se ha demostrado que ambos sitios polimórficos elevan la expresión de la citocina.^{39,40}

Al igual que el TNF- α , la IL-6 es una citocina proinflamatoria muy importante en el proceso ateromatoso. El gen de la IL-6 presenta varios sitios polimórficos en la región promotora de los cuales el IL-6 -572 C > G y el IL-6 -1426 G > T se relacionan con

Cuadro 3. Polimorfismos genéticos asociados con el desarrollo del síndrome isquémico coronario agudo (SICA).

Gen	Símbolo	Polimorfismo	*Alelo	Patologías	Referencias
Interleucina-1 beta	IL-1 β	-511 C/T	C	EAC, IAM, AR	Francis, <i>et al.</i> , 1999 Tolusso, <i>et al.</i> , 2006 Iacovello, <i>et al.</i> , 2000 Timms, <i>et al.</i> , 2004
Antagonista del receptor de interleucina-1	IL-1 RN	RN VNTR's RN 4 T/C RN 6/1 T/C RN 6/2 G/C F 10.3 T/C	2 T T G T	IAM, EAC AR	Iacovello, <i>et al.</i> , 2000 Minkelen, <i>et al.</i> , 2009 Hurme, <i>et al.</i> , 1988 Timms, <i>et al.</i> , 2004 Fragoso, <i>et al.</i> , 2010
Factor de necrosis Tumoral-alfa	TNF- α	-308 T2/T1 -238 A/G	T2 A	EAC, IAM, AI	Ghazouani, <i>et al.</i> , 2009 Sbarsi, <i>et al.</i> , 2007 Morange, <i>et al.</i> , 2008
Interleucina-6	IL-6	-1426 G/T -572 G/C	T C	Diabetes, aterosclerosis, hipertensión, IAM	Qi, <i>et al.</i> , 2006 Tanaka, <i>et al.</i> , 2005 Ridker, <i>et al.</i> , 2000 Pasqui, <i>et al.</i> , 2006 Wang, <i>et al.</i> , 2004
Interleucina-10	IL-10	-592 C/A -819 C/T -1082 G/A	A T A	IAM, EAC, AI y riesgo cardiovascular	Koch, <i>et al.</i> , 2001 Lio, <i>et al.</i> , 2004 Girndt, <i>et al.</i> , 2003
Factor de crecimiento Transformante-Beta	TGF- β	-509 T/C C29T	T C	IAM, hipertensión, diabetes, cáncer, obstrucción pulmonar	Yokota, <i>et al.</i> , 2000 Peterson, <i>et al.</i> , 2005 Baogui, <i>et al.</i> , 1999 Marchand, <i>et al.</i> , 2004 Celedon, <i>et al.</i> , 2004
Interferón-gamma	INF- γ	-179 T/G -155 A/G	T A	Inflamación crónica, malaria, hepatitis B y C	Bream, <i>et al.</i> , 2002 Koch, <i>et al.</i> , 2005 Qi, <i>et al.</i> , 2005 Huang, <i>et al.</i> , 2007

IAM: Infarto agudo del miocardio. AI: Angina inestable. EAC: Enfermedad arterial coronaria. AR: Artritis reumatoide. *Alelo: Alelo Asociado.

una elevada expresión y producción a nivel local y sistémico en pacientes con enfermedad arterial coronaria, hipertensión, aterosclerosis, diabetes e infarto agudo del miocardio.^{41,42}

Por otro lado, el gen que codifica para el INF- γ , se localiza en el cromosoma 12 en la región 12q24.1. Presenta varios polimorfismos, de los cuales el INF- γ -155 G > A y el INF- γ -179T > G presentes en la región promotora, se han asociado con la elevada producción y expresión del INF- γ en pacientes con diversas enfermedades.⁴³⁻⁴⁵

Las citocinas anti-inflamatorias como la IL-10 y el TGF- β tienen un papel importante como inhibidores de la respuesta Th1 durante un proceso inflamatorio y la formación de la placa ateromatosa. Estas citocinas son muy importantes en la susceptibilidad a desarrollar SICA, así como otras enfermedades cardiovasculares.^{35,36} El gen de la IL-10 presenta varios sitios polimórficos en la región promotora que están relacionados con una baja expresión de la IL-10. En la literatura los más estudiados son tres sitios polimórficos en la región promotora (IL-10-592C > A, IL-10-819T > C, IL-10-1082G > A) localizados en la región 1q31-32 del cromosoma 1, que se tienen bien relacionados con infarto agudo del miocardio y enfermedad arterial coronaria.⁴⁰

Se ha observado que estos sitios polimórficos tienen el efecto de disminuir la expresión de la IL-10. El gen del TGF- β presenta varios sitios polimórficos que se han relacionado con una baja expresión de la molécula en diferentes enfermedades. Los sitios polimórficos más estudiados son la región promotora el TGF- β -509C > T y el TGF- β T29C en el exón 1, localizados en la región 19q13.2 del cromosoma 19, que elevan su expresión y producción en pacientes que padecen enfermedades cardiovasculares, hipertensión, cáncer y obstrucción pulmonar.⁴⁶⁻⁴⁹

CONCLUSIONES

La fisiopatogenia del SICA incluye al proceso oxidativo, el inflamatorio y el trombótico. Diversas moléculas participan en estos procesos incrementando o disminuyendo el daño. Los genes que codifican a esas moléculas son polimórficas y diversos estudios han tratado de establecer marcadores genéticos de susceptibilidad para estos padecimientos. Los resultados en la literatura son controversiales y diferentes de acuerdo con las poblaciones que se estudian. A pesar de todos los avances logrados en el área de la genética de estos padecimientos, la aplicación terapéutica de estos conocimientos es todavía lejana.

PREGUNTAS Y RESPUESTAS

1. Dr. Juan Manuel Mejía-Vilet (Jefe de Residentes de Medicina Interna, INCMN SZ). En los últimos años, aldosterona se considera como una molécula proinflamatoria importante, incluso en trabajos clínicos, su inhibición con espironolactona demuestra beneficio como prevención secundaria en enfermedades cardiovasculares. ¿Se han estudiado polimorfismos en el gen de la aldosterona en su laboratorio?
- Dr. Gilberto Vargas Alarcón (Departamento de Biología Molecular, INCICH). Los polimorfismos del gen de aldosterona se han asociado de forma importante con el desarrollo de hipertensión y con enfermedades que cursan remodelamiento cardíaco –como cardiopatía isquémica– y aquellas que cursan con fibrosis a nivel renal como nefropatía diabética y diversas glomerulopatías. Uno de estos polimorfismos es el -344 C/T SF-1, el cual involucra el sitio de unión para el factor esteroideogénico 1 (SF-1) en la región transcripcional reguladora 5' y se piensa que altera la sensibilidad del CYP11B2 a la angiotensina II, por lo que producción inapropiadamente alta de aldosterona para los niveles de renina puede ser el fenotipo que se exprese de estas variantes genéticas; sin embargo, los resultados de los estudios han sido contradictorios. Actualmente en nuestro laboratorio llevamos a cabo un estudio de dos polimorfismos del gen de aldosterona [-344 CT e intrón 2 (Int2W/C)] en un grupo de pacientes con hipertensión arterial y otro en el cual intentamos correlacionar estos polimorfismos con la toxicidad por inhibidores de calcineurina.
2. Dra. Ángeles Shunashy Galindo Feria (Residente de 2o año de Medicina Interna, INCMN SZ). Desde hace algunos años han aparecido varias moléculas reguladoras de la respuesta inflamatoria, algunas con propiedades antiinflamatorias, entre ellas algunas secretadas por las células T reguladoras CD4+CD25+ FOXP3+. ¿En su laboratorio se ha trabajado con este tipo de células y sobre los efectos de las citocinas que secretan, sobre la inflamación en los síndromes coronarios?
- Dr. Gilberto Vargas Alarcón. Efectivamente, este tipo de células reguladoras han sido implicadas en diversas patologías incluyendo las enfermedades autoinmunes. Nosotros no hemos estudiado estas células, pero hemos trabajado en el estudio de diversos polimorfismos genéticos presentes en genes que codifican para citocinas pro y antiinfla-

matorias. Entre ellas destacan los estudios que hemos realizado en los genes de la interleucina 1, del antagonista de su receptor, la interleucina 6 y la interleucina 10. En estos estudios detectamos la asociación de los polimorfismos del gen del antagonista del receptor de IL-1 con el desarrollo de los síndromes coronarios agudos, así como el papel protector de un polimorfismo localizado en el gen de la interleucina 6.

3. Dr. Eduardo Carrillo Maravilla (Médico Adscrito a la Dirección de Medicina, INCMN SZ). Los polimorfismos que han encontrado en el estudio del gen de la IL-10 han involucrado SNP a nivel del gen en la región codificante como tal o en la región promotora. En cuanto a los polimorfismos presentados de IL-1, ¿algunos tienen que ver con los promotores?
 - Dr. Gilberto Vargas Alarcón. Nuestro estudio en pacientes con síndromes isquémicos coronarios incluyó el análisis de tres sitios polimórficos en el gen de la IL-10, los tres sitios se localizan en la región promotora y por tanto podrían tener un papel en la regulación de la transcripción de dicho gen. Por otro lado, los polimorfismos que estudiamos en el gen de IL-1 y del antagonista de su receptor, incluyeron sitios localizados tanto en la región codificante como en la región promotora.
4. Dr. Eduardo Carrillo Maravilla. Con el conocimiento que han generado en cuanto a los polimorfismo asociado a los síndromes coronarios o a su tratamiento, ¿cómo se pueden insertar estos conocimientos al modelo fisiopatológico actual del síndrome coronario? ¿Por las moléculas involucradas, se deberán revisar los modelos actuales de la fisiopatología? ¿Están tratando de corroborar esto en modelos experimentales?
 - Dr. Gilberto Vargas Alarcón: Los síndromes isquémicos incluyen en su fisiopatología tres procesos: el oxidativo, el inflamatorio y el trombótico. En nuestro laboratorio estamos dedicados al estudio de la genética del proceso inflamatorio. En ese contexto los datos que generamos están aportando importante conocimiento sobre la participación de los genes que codifican para citocinas pro y anti inflamatorias y que participan en este proceso. El estudio que realizamos en los polimorfismos del gen de IL-1 y del antagonista de su receptor, muestra una asociación importante con los polimorfismos del antagonista del receptor (una molécula conside-

rada como antiinflamatoria). Los individuos con el genotipo de riesgo presentan por esta razón, una mayor susceptibilidad al desarrollo del SICA. Después del estudio genético estamos dedicados a establecer si los polimorfismos estudiados y asociados con la enfermedad tienen un papel funcional en el organismo y por tanto en la fisiopatología. Para esto estamos realizando cultivos celulares de muestras de individuos con genotipos conocidos con el fin de establecer si dichos cultivos producen diferentes cantidades de estas citocinas, lo que varía de acuerdo con el genotipo que presentan. En el caso del antagonista del receptor de IL-1, siendo ésta una molécula antiinflamatoria, lo que esperaríamos es que los individuos con el genotipo de riesgo produjeran menos esta molécula generando, por tanto, mayor efecto de la IL-1, efecto proinflamatorio que podría perpetuar el daño en el sitio de la lesión.

5. Dr. Eduardo Carrillo Maravilla. Lo que mencionaste sobre los genes amerindios, nos coloca como una población muy peculiar ¿Hay comparaciones con otros trabajos, quizá de países sudamericanos, que pudieran tener una estructura genética similar a la nuestra?
 - Dr. Gilberto Vargas Alarcón. Desafortunadamente hay pocos estudios sobre algunos polimorfismos en países sudamericanos, lo cual impide hacer comparaciones. En especial estudios de los polimorfismos que estudiamos y su relación con los síndromes isquémicos no se han reportado en estas poblaciones.
6. Dr. Eduardo Carrillo Maravilla. Los estudios que se han hecho en caucásicos, ¿qué resultados han arrojado sobre la fisiopatología? ¿Apoya el modelo fisiopatológico actual?
 - Dr. Gilberto Vargas Alarcón. Los estudios previos en poblaciones caucásicas sugieren la participación de diversos polimorfismos de citocinas pro y anti inflamatorias en la susceptibilidad al desarrollo del SICA. Varios de estos polimorfismos tienen una consecuencia funcional de tal forma que podrían estar determinando los niveles de dichas citocinas en los individuos. Como se comentó previamente, la fisiopatología de estos síndromes incluye al proceso inflamatorio, de tal forma que los hallazgos en cuanto a la genética de estas citocinas confirman el papel del proceso inflamatorio en el SICA.

REFERENCIAS

1. Saez T, Suárez C, Blanco F, Gabriel R. Epidemiology of cardiovascular disease in the Spanish elderly population. *Rev Esp Cardiol* 1998; 51: 864-73.
2. Uemura K, Pisa Z. Trends in cardiovascular disease mortality in industrialized countries since 1950. *World Health Stst Q* 1988; 41: 155-78.
3. Kannel WB. Prevalence, incidence and mortality of coronary artery disease. In: Fuster V, Ross R, Topol EJ (Ed.). *Atherosclerosis and coronary artery disease*. Philadelphia: Lippincott-Raven; 1996, p. 15-26.
4. Página electrónica del Instituto Nacional de Estadística Geografía e Informática (INEGI): www.inegi.gob.mx
5. Marrugat J, Elosua R, Martí H. Epidemiology of ischemic heart disease in Spain: estimation of the number of cases and trends from 1997 to 2005. *Rev Esp Cardiol* 2002; 55: 337-46.
6. Hansson GK. Inflammation, atherosclerosis and Coronary Artery Disease. *N Engl J Med* 2005; 352: 1685-95.
7. Stroes E, Rabelink T. Hyperlipidemia and endothelial function. In: Born GVR, Schwartz CJ (Eds.). *Vascular endothelium: Physiology, pathology and therapeutics opportunities*. Stuttgart-New York: Schattauer; 1997, p. 311-28.
8. Harrison D. Endothelial function and oxidant stress. *Clin Cardiol* 1997; 20(Suppl. II): II11-II17.
9. Jimi S, Sakata N, Matunaga A, Takebayashi S. Low density lipoproteins bind more to type I and III collagens by negative charge-dependent mechanisms than to type IV and V collagens. *Atherosclerosis* 1994; 107: 109-16.
10. Camejo G, Olofsson SO, Lopez F, Carlsson P, Bondjers G. Identification of Apo B-100 segments mediating the interaction of low density lipoproteins with arterial proteoglycans. *Arteriosclerosis* 1988; 8: 368-77.
11. Herdener M, Heigold S, Saran M, Bauer G. Target cell-derived superoxide anions cause efficiency and selectivity of intracellular induction of apoptosis. *Free Radiac Biol Med* 2000; 29: 1260-71.
12. Azumi H, Inoue N, Ohashi Y, Terashima M, Mori T, Fujita H, et al. Superoxide generation in directional coronary atherectomy specimens of patients with angina pectoris: important role of NADPH oxidase. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 2002; 22: 1838-44.
13. Channon KM. Oxidative stress and coronary plaque stability. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 2002; 22: 1751-52.
14. Spiekermann S, Landmesser U, Dikalov S, Brecht M, Gamez G, Tatge H et al. Electron spins resonance characterization of vascular xanthine and NADPH oxidase activity in patients with coronary artery disease: relation to endothelium-dependent vasodilatation. *Circulation* 2003; 107: 1383-9.
15. Harrison D, Griendling KK, Landmesser U, Hornig B, Drexler H. Role of oxidative stress in atherosclerosis. *Am J Cardiol* 2003; 91: 7A-11A.
16. Corti R, Fuster V, Badimon JJ. Pathogenetic concepts of acute coronary syndrome. *J Am Coll Cardiol* 2003; 41: 7S-14S.
17. Libby P, Simon DI. Inflammation and thrombosis: the clot thickens. *Circulation* 2001; 103: 1718-20.
18. Ridker PM. Novel risk factors and markers for coronary disease. *Adv Intern Med* 2000; 45: 391-418.
19. Ikonomidis I, Andreotti F, Economou E, Stefanadis C, Toutouzas P, Nihoyannopoulos P. Increased proinflammatory cytokines in patients with chronic stable angina and their reduction by aspirin. *Circulation* 1999; 100: 793-98.
20. Woods A, Brull DJ, Humphries SE, Montgomery HE. Genetics of inflammation and risk of coronary artery disease: the central role of interleukin-6. *Eur Heart J* 2000; 21: 1574-83.
21. Devaraj S, Xu DY, Jialal I. C-reactive protein increases plasminogen activator inhibitor-1 expression and activity in human aortic endothelial cells: implications for the metabolic syndrome and atherothrombosis. *Circulation* 2003; 107: 398-404.
22. Azzawi M, Hasleton P. Tumour necrosis factor alpha and the cardiovascular system: its role in cardiac allograft rejection and heart disease. *Cardiovasc Res* 1999; 43: 850-59.
23. Dinarello CA. Interleukin 1 and interleukin 1 receptor antagonism. *Blood* 1991; 77: 1627-52.
24. Iacoviello L, Di Castelnuovo A, Gattone M, Pezzini A, Assanelli D, Lorenzet R, et al. Polymorphisms of the interleukin-1beta gene affect the risk of myocardial infarction and ischemic stroke at young age and the response of mononuclear cells to stimulation in vitro. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 2005; 25: 222-27.
25. Latkovskis G, Liciis N, Kalnins U. C-reactive protein levels and common polymorphisms of the interleukin-1 gene cluster and interleukin-6 gene in patients with coronary heart disease. *Eur J Immunogenet* 2004; 31: 207-13.
26. Auer J, Weber T, Berent R, Lassnig E, Lamm G, Eber B. Genetic polymorphisms in cytokine and adhesion molecule genes in coronary artery disease. *Am J Pharmacogenomics* 2003; 3: 317-28.
27. Vohnout B, Di Castelnuovo A, Trotta R, D'Orazi A, Panniteri G, Montali A, et al. Interleukin-1 gene cluster polymorphisms and risk of coronary artery disease. *Haematologica* 2003; 88: 54-60.
28. Pérez-Fernández R, Kaski JC. Interleucina-10 y enfermedad coronaria. *Rev Esp Cardiol* 2002; 55: 738-50.
29. Shibata M, Endo S, Inada K, Kuriki S, Harada M, Takino T, et al. Elevated plasma levels of interleukin-1 receptor antagonist and interleukin-10 in patients with acute myocardial infarction. *J Interferon Cytokine Res* 1997; 17: 145-50.
30. Sugita T, Watarida S, Katsuyama K, Nakajima Y, Yamamoto R, Mori A. Interleukin-10 concentration in children undergoing cardiopulmonary bypass. *J Thorac Cardiovasc Surg* 1996; 112: 1127-28.
31. Domínguez-Rodríguez A, Abreu-González P, De la Rosa A, Vargas M, Ferrer J, García M. Role of endogenous interleukin-10 production and lipid peroxidation in patients with acute myocardial infarction treated with primary percutaneous transluminal coronary angioplasty. *Int J Cardiol* 2005; 99: 77-81.
32. Zintzaras E, Kitsios G. Identification of chromosomal regions linked to premature myocardial infarction: a meta-analysis of whole-genome searches. *J Hum Genet* 2006; 51: 1015-21.
33. Farrall M, Green FR, Peden JF, Olsson PG, Clarke R, Hellenius ML, et al. Genome-wide mapping of susceptibility to coronary artery disease identifies a novel replicated locus on chromosome 17. *PLoS Genet* 2006; 2: e2.
34. Sherva R, Miller MB, Pankow JS, Hunt SC, Boerwinkle E, Mosley TH, et al. A whole-genome scan for stroke or myocardial infarction in family blood pressure program families. *Stroke* 2008; 39: 1115-20.
35. García-Moll X. Inflammatory and anti-inflammatory markers in acute coronary syndromes. Ready for use in the clinical setting. *Rev Esp Cardiol* 2005; 58: 615-17.
36. Fragoso JM, Ramirez-Bello J, Cruz-Robles D, Perez-Mendez O, de la Peña A, Vargas-Alarcon G. Marcadores pro y anti-inflamatorios en la enfermedad arterial coronaria y el síndrome isquémico coronario agudo. *Arch Cardiol Mex* 2009; 79: 54-62.
37. Timms AE, Crane AM, Sims AM, Cordell HJ, Bradbury LA, Abbott A, et al. The interleukin 1 gene cluster contains a major susceptibility locus for ankylosing spondylitis. *Am J Hum Genet* 2004; 75: 587-95.
38. Kang S, Kim JW, Park NH, Song YS, Park SY, Kang SB, et al. Interleukin-1 beta -511 polymorphisms and risk of cervical cancer. *J Korean Med Sci* 2007; 22: 110-13.

39. Gander ML, Fischer JE, Maly FE, von Kanel R. Effect of the G-308A polymorphism of the tumor necrosis factor (TNF- α) gene promoter site on plasma levels of TNF- α and C-reactive protein in smokers: a cross-sectional study. *BMC Cardiovascular Disorders* 2004; 4: 17.
40. Koch W, Kastrati A, Bittiger C, Mehilli J, von Beckerath N, Schomig A. Interleukin-10 and tumor necrosis factor gene polymorphisms and risk of coronary artery disease and myocardial infarction. *Atherosclerosis* 2001; 159: 137-44.
41. Tanaka C, Mannani T, Kamide K, Takiuchi S, Kokubo Y, Katsuya T, et al. Single nucleotide polymorphisms in the interleukin-6 gene associated with blood pressure and atherosclerosis in Japanese general population. *Hypertens Res* 2005; 28: 35-41.
42. Qi Lu, van Dam RM, Meigs JB, Manson JE, Hunter D, Hu FB. Genetic variation in IL-6 gene and type 2 diabetes: tagging-SNP Haplotype analysis in large-scale case-control study and meta-analysis. *Hum Mol Genet* 2006; 15: 1914-20.
43. Govan VA, Carrara H, Sachs JA, Hoffman M, Stanczuk G, Williamson AL. Ethnic differences in allelic distribution of IFN- γ in South African woman but no link with cervical cancer. *J Carcinog* 2003; 2: 3.
44. Qi S, Cao B, Jiang M, Xu Ch, Dai Y, Li K, et al. Association of the -183 polymorphism in the IFN- γ gene promoter with hepatitis B virus infection in the Chinese population. *J Clin Lab Anal* 2005; 19: 276-81.
45. Bream JH, Ping A, Zhang X, Winkler C, Young HA. A single polymorphism in the proximal IFN-gamma promoter alters control of gene transcription. *Genes and Immunity* 2002; 3: 165-9.
46. Yokota M, Ichihara S, Tong-Lang L, Nakashima N, Yamada Y. Association of T29-C polymorphism of the transforming growth factor- β 1 gene with genetic susceptibility to myocardial infarction in Japanese. *Circulation* 2000; 101: 2783-87.
47. Peterson MC. Circulating transforming growth factor β 1: a partial molecular explanation for associations between hypertension, diabetes, obesity, smoking and human disease involving fibrosis. *Med Sci Monit* 2005; 11: RA229-RA232.
48. Marchand L, Haiman Ch, van den Berg D, Wilkens LR, Kolonel LN, Henderson BE. T29C polymorphism in the transforming growth factor B1 gene and postmenopausal breast cancer risk: The multiethnic cohort study. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev* 2004; 13: 412-15.
49. Celedon JC, Lange Ch, Raby BA, Litonjua AA, Palmer LJ, DeMeo DL, et al. The transforming growth factor-B1 (TGFB1) gene is associated with chronic obstructive pulmonary disease (COPD). *Hum Mol Genet* 2004; 13: 1649-56.
50. Parslow TG, Stites DP, Terr AI, Imboden JB. Inmunología básica y clínica. 10a Ed. Mexico-Santafe de Bogotá: Editorial Manual Moderno; 2001: 166-87.
51. Paul WE. Fundamental Immunology. 4th Ed. New York: Ed. Lippincott-Raven; 1999: 741-811.
52. Francis SE, Camp NJ, Dewberry RM, Gunn J, Syrris P, Carter ND, et al. Interleukin-1 receptor antagonist gene polymorphism and coronary artery disease. *Circulation* 1999; 99: 861-66.
53. Tolusso B, Pietrapertosa D, Morelli A, De Santis M, Gremese E, Farina G, et al. IL-1B and IL-1RN gene polymorphisms in rheumatoid arthritis: relationship with protein plasma levels and response to therapy. *Pharmacogenomics* 2006; 7: 683-95.
54. Iacoviello L, Donati MB, Gattone M. Possible different involvement of interleukin-1 receptor antagonist gene polymorphism in coronary single vessel disease and myocardial infarction. *Circulation* 2000; 101: E193.
55. van Minkelen R, Wettinger SB, de Visser MC, Vos HL, Reitsma PH, Rosendaal FR, et al. Haplotypes of the interleukin-1 receptor antagonist gene, interleukin-1 receptor antagonist mRNA levels and the risk of myocardial infarction. *Atherosclerosis* 2009; 203: 201-05.
56. Hurme M, Santtila S. IL-1 receptor antagonist (IL-1Ra) plasma levels are coordinately regulated by both IL-1Ra and IL-1beta genes. *Eur J Immunol* 1998; 28: 2598-802.
57. Ghazouani L, Khalifa SB, Abbound N, Addad F, Khalfallah AB, Brahim N, et al. -308G > a and -1031 T > C tumor necrosis factor gene polymorphisms in Tunisian patients with coronary artery disease. *Clin Chem Lab Med* 2009; 47: 1247-51.
58. Morange PE, Tregouet DA, Godefroy T, Saut N, Bickel C, Rupprecht HJ, et al. Polymorphisms of the tumor necrosis factor -alpha (TNF) and the TNF-alpha converting enzyme (TACE/ADAM17) gene in relation to cardiovascular mortality: the AtheroGene study. *J Mol Med* 2008; 86: 1153-61.
59. Sbarsi I, Falcone C, Boiocchi C, Campo I, Zorzetto M, De Silvestri A, et al. Inflammation and atherosclerosis: the role of the TNF and TNF receptors polymorphisms in coronary artery disease. *Int J Immunopathol Pharmacol* 2007; 20: 145-54.
60. Pasqui AL, Di Renzo M, Bova G, Maffei S, Pompella G, Auteri A, et al. Pro-inflammatory/anti-inflammatory cytokine imbalance in acute coronary syndromes. *Clin Exp Med* 2006; 6: 38-44.
61. Wang YN, Che SM, Ma AQ. Clinical significance of serum cytokines IL-1beta, sIL-2R, IL-6, TNF-alpha, and INF- γ in acute coronary syndrome. *Chin Med Sci J* 2004; 19: 120-24.
62. Girndt M, Köhler H. Interleukin-10 (IL-10): an update on its relevance for cardiovascular risk. *Nephrol Dial Transplant* 2003; 18: 1976-79.
63. Koch O, Rockett K, Jallow M, Pinder M, Sisay-Joof F, Kwiatkowski D. Investigation of malaria susceptibility determinants in the INFG/IL26/IL22 genomic region. *Genes Immun* 2005; 6: 312-18.
64. Frago JM, Delgadillo H, Llorente L, Chuquiure E, Juárez-Cedillo T, Vallejo M, et al. Interleukin 1 and interleukin 1 receptor antagonist polymorphisms are associated with the risk of developing acute coronary syndrome. *Immunol Letter* 2010; 133: 106-11.

Reimpresos:

Dr. Gilberto Vargas Alarcón

Departamento de Biología Molecular
Instituto Nacional de Cardiología Ignacio Chávez
Juan Badiano No. 1
Col. Sección XVI, Tlalpan
14080 México, D.F.
Tel.: 5573-2911 Ext.: 1347
Correo electrónico: gvargas63@yahoo.com

Recibido el 29 de julio 2010.
Aceptado el 9 de noviembre 2010.