



Universidad Nacional Autónoma de México
División de Estudios de Posgrado
Facultad de Medicina



Instituto Mexicano del Seguro Social
Dirección de Prestaciones Médicas
Unidad de Salud Pública
Coordinación de Vigilancia Epidemiológica y Apoyo a Contingencias
Curso de Especialización en Epidemiología

“Asociación del polimorfismo G894T del gen NOS3 con la ocurrencia de Infarto Agudo de Miocardio en Pacientes del Hospital de Especialidades “Dr. Antonio Fraga Mouret” Centro Médico Nacional La Raza”

TESIS

Para obtener el Diploma de Especialista en Epidemiología

PRESENTA

Dra. María Monserrat Díaz Calderón

ASESORES:

- Dr. Jorge Escobedo de la Peña
- Dr. Jorge Campos Santa Olalla
- Dra. Leticia Alejandra Trejo de la O

México, D.F. Febrero de 2012

Vo. Bo.

Dr. Benjamín Acosta Cázares

Profesor Titular del Curso de Especialización en Epidemiología
Coordinación de Vigilancia Epidemiológica y Apoyo a Contingencias

Dr. Jorge Escobedo de la Peña

Unidad de Investigación Médica en Epidemiología Clínica.
Hospital General Regional No. 1 “Carlos MacGregor Sánchez Navarro”

Dr. Jorge Campos Santa Olalla

Servicio de Cardiología, Hospital de Especialidades “Dr. Antonio Fraga Mouret”
Centro Médico Nacional La Raza

Dra. Leticia Alejandra Trejo de la O

Unidad de Investigación Médica en Bioquímica
Hospital de Especialidades “Dr. Bernardo Sepúlveda”
U.M.A.E. Centro Médico Nacional Siglo XXI

AGRADECIMIENTOS

A Dios

Por el milagro de un nuevo día

A mi Madre y a Irene

Por todo su apoyo, ya que sin ustedes no habría podido concluir esta parte tan importante de mi vida

A mi Familia

Por su confianza y por creer en mí

A Liliana

Por su amistad, por su apoyo incondicional y por enseñarme a seguir siempre adelante

A mis Profesores

Por su generosidad al compartir conmigo sus conocimientos

A mis Amigos

Por todo este tiempo de convivencia

INDICE GENERAL

Datos de identificación	6
Resumen	7
1. Introducción	8
2. Antecedentes	13
3. Planteamiento del Problema	16
4. Pregunta de Investigación	16
5. Justificación	17
6. Objetivo General	18
7. Objetivos Específicos	18
8. Hipótesis	19
9. Material y Método	20
9.1 Características del lugar donde se realizó el estudio	20
9.2 Diseño del Estudio	21
9.3 Criterios de Selección	21
9.4 Cálculo del tamaño mínimo de muestra	22
9.5 Definición y Operacionalización de Variables	23
9.6 Descripción del Estudio	30
9.7 Análisis Estadístico	31
10. Aspectos Éticos	32
11. Recursos Humanos, Materiales y Financieros	33
12. Cronograma de Actividades	34
13. Resultados	35
14. Discusión	44
15. Conclusiones	46
16. Bibliografía	47
17. Anexos	50

ÍNDICE DE TABLAS, FIGURAS Y ANEXOS

Tabla 1. Características Sociodemográficas de la Población	36
Tabla 2. Características Clínicas de la Población	38
Tabla 3. Características Bioquímicas de la Población	39
Tabla 4. Factores asociados a la ocurrencia de IAM. Análisis Bivariado	42
Tabla 5. Factores Independientes asociados a la ocurrencia de IAM. Análisis Bivariado y Multivariado	42
Tabla 6. Frecuencias genotípicas y alélicas del rs1799983 del gen NOS3 en la Población	44
Tabla 7. Asociación entre rs1799983 del gen NOS3 e IAM en la Población. Modelos de Comparación. Análisis Bivariado y Multivariado	44
Figura 1. Principales Signos y Síntomas en los pacientes con IAM	40
Figura 2. Localización del Infarto	40
Figura 3. Principales Antecedentes Heredo Familiares en la Población	41
Figura 4. Complicaciones por Diabetes Mellitus Tipo 2 en la Población	41
Anexo 1. Carta de Consentimiento Informado	51
Anexo 2. Cuestionario	52
Anexo 3. Método para extracción de ADN y Ensayo TaqMan® SNP Genotyping Assays	60

DATOS DE IDENTIFICACIÓN

Título de la Tesis

Asociación del polimorfismo G894T del gen NOS3 con la ocurrencia de Infarto Agudo de Miocardio en pacientes del Hospital de Especialidades “Dr. Antonio Fraga Mouret” Centro Médico Nacional La Raza

Instituciones Participantes

- Unidad de Investigación Médica en Epidemiología Clínica. Hospital General Regional No. 1 “Carlos MacGregor Sánchez Navarro” Instituto Mexicano del Seguro Social.
- Servicio de Cardiología. Hospital de Especialidades “Dr. Antonio Fraga Mouret” Centro Médico Nacional La Raza. Instituto Mexicano del Seguro Social.
- Unidad de Investigación Médica en Bioquímica. Hospital de Especialidades “Dr. Bernardo Sepúlveda” U.M.A.E. Centro Médico Nacional Siglo XXI. Instituto Mexicano del Seguro Social.

Tesista

Dra. María Monserrat Díaz Calderón

Médico Residente. Curso de Especialización en Epidemiología. Coordinación de Vigilancia Epidemiológica y Apoyo en Contingencias. Instituto Mexicano del Seguro Social.

Asesores de Tesis

Dr. Jorge Escobedo de la Peña

Unidad de Investigación Médica en Epidemiología Clínica. Hospital General Regional No. 1 “Carlos MacGregor Sánchez Navarro” Instituto Mexicano del Seguro Social.

Dr. Jorge Campos Santa Olalla

Servicio de Cardiología. Hospital de Especialidades “Dr. Antonio Fraga Mouret” Centro Médico Nacional La Raza. Instituto Mexicano del Seguro Social.

Dra. Leticia Alejandra Trejo de la O

Unidad de Investigación Médica en Bioquímica. Hospital de Especialidades “Dr. Bernardo Sepúlveda” U.M.A.E. Centro Médico Nacional Siglo XXI. Instituto Mexicano del Seguro Social.

RESUMEN

Díaz-Calderón MM, Escobedo-de la Peña J, Campos_Santa Olalla J, Trejo-de la O LA. **Asociación del polimorfismo G894T del gen NOS3 con la ocurrencia de Infarto Agudo de Miocardio en pacientes del Hospital de Especialidades “Dr. Antonio Fraga Mouret” Centro Médico Nacional La Raza.**

Objetivo: Determinar la fuerza de asociación del polimorfismo G894T del gen NOS3 con la ocurrencia de Infarto Agudo de Miocardio (IAM) en pacientes del Hospital de Especialidades “Dr. Antonio Fraga Mouret” CMN La Raza, en el período del 1° de Abril al 30 de Octubre del 2011.

Material y Método: Estudio realizado en pacientes del Hospital de Especialidades CMNR. Los Casos fueron pacientes con diagnóstico confirmado de IAM mediante historia clínica, electrocardiograma y enzimas cardíacas, hospitalizados en el Servicio de Cardiología; los controles fueron pacientes hospitalizados en Urología, Cirugía General, Neurocirugía y Cirugía Plástica y Reconstructiva, pareados 1:1 por edad \pm 5 años y sexo. La identificación del polimorfismo G894T del gen NOS3 se realizó mediante reacción en cadena de polimerasa (TaqMan® SNP Genotyping Assays) en ADN purificado de sangre periférica. Se midieron características clínicas y sociodemográficas, parámetros bioquímicos. Para el análisis estadístico se realizaron frecuencias simples, medidas de tendencia central, razón de momios pareada con intervalos de confianza al 95% (IC_{95%}), frecuencias alélicas con prueba de equilibrio de Hardy Weinberg y se consideró un valor de $p < 0.05$ como estadísticamente significativo.

Resultados: Se incluyeron 210 casos y 210 controles, el promedio de edad fue de 60 ± 12 años y el 87.1% fueron masculinos en ambos grupos. En el Índice de Masa Corporal se encontró que los casos tuvieron un porcentaje mayor en sobrepeso (52.7% vs 47.3% $p=0.02$) y obesidad (59.7% vs 40.3 $p=0.02$) en comparación a los controles. La mediana de la glucosa plasmática en ayuno fue mayor en los casos que en los controles (114 vs 104 $p=0.002$) y la mediana de colesterol HDL fue menor en los casos que en los controles (30.8 vs 32.7 $p=0.003$; siendo mayor la diferencia en los hombres (30.4 vs 32.7 $p=0.002$) y no en las mujeres. En el índice tabáquico moderado (54.8% vs 45.2%) e intenso (67.9% vs 32.1% $p=0.01$) fue más alto el porcentaje en los casos en comparación a los controles. Los factores asociados fueron: diabetes mellitus tipo 2 (RMa 2.60 IC_{95%} 1.28-5.27, $p=0.008$), dislipidemia (RMa 7.3 IC_{95%} 3.22-16.7, $p<0.001$), antecedentes heredofamiliares de infarto (RMa 2.68 IC_{95%} 1.28-5.63, $p=0.009$), fumador actual o exfumador (RMa 2.45 IC_{95%} 1.21-4.95, $p=0.012$), consumo actual o previo de café (RMa 1.57 IC_{95%} 0.88-2.80, $p<0.001$), sin actividad física (RMa 5.19 IC_{95%} 2.47-10.9, $p<0.001$) síndrome metabólico (RMa 3.81 IC_{95%} 1.86-7.79, $p<0.001$). La frecuencia total del alelo G fue de 82% y para el alelo T de 18% encontrándose en equilibrio de Hardy Weinberg ($p=0.213$). Se encontró asociación entre los portadores GT/TT y la ocurrencia de IAM (RM 2.19 IC_{95%} 1.21-3.95 $p=0.009$) permaneciendo significativa al ajustar por Antecedentes heredofamiliares de IAM, tabaquismo, consumo de cafeína, sedentarismo y síndrome metabólico.

Conclusiones: El polimorfismo G894T (rs179983) del Gen NOS3 está fuertemente asociado a la ocurrencia de Infarto agudo de Miocardio, en población mexicana.

1. INTRODUCCIÓN

La **cardiopatía isquémica** (CI) es una patología multifactorial, resultado de interacciones complejas entre factores genéticos y ambientales, que se encuentra englobada en el grupo de las llamadas Enfermedades Cardiovasculares.

Constituye un problema de Salud Pública de primer orden a escala mundial debido a su elevada incidencia y mortalidad, a su carácter crónico y a sus importantes repercusiones, como riesgo de nuevos episodios y/o complicaciones, disminución de la calidad y de la esperanza de vida, pérdida de independencia y costos socioeconómicos.

La frecuencia de las enfermedades cardiovasculares en general, y de la cardiopatía isquémica en particular ha sufrido grandes cambios a lo largo del siglo XX, especialmente en países desarrollados, donde estas enfermedades han adquirido un carácter epidémico.

En México, las enfermedades del corazón en conjunto, son la primera causa de mortalidad general; cuando se desagrupan como causa única, la más prevalente de ellas, la cardiopatía isquémica se convierte en la segunda causa de mortalidad general, debajo de la diabetes mellitus (DM) cuya mortalidad es originada principalmente por complicaciones cardiovasculares.

La relevancia adquirida por la cardiopatía isquémica ha dado lugar a que, durante los últimos 50 años, la investigación básica y epidemiológica en esta área haya sido intensa y haya dado lugar a grandes progresos en el conocimiento acerca de la historia natural de la enfermedad y en la identificación de factores de riesgo que predisponen a padecerla. Así mismo, gracias a la aplicación de los avances en el campo de la biología molecular y de la genética a la investigación epidemiológica se han abierto múltiples líneas de investigación que profundizarán en el conocimiento acerca de los mecanismos etiopatogénicos de la cardiopatía isquémica, acerca de sus marcadores de riesgo y, por último, acerca de los múltiples polimorfismos genéticos que favorecen su aparición. ⁽¹⁾

La cardiopatía isquémica es la afección del tejido muscular del corazón originada por un desequilibrio entre el flujo sanguíneo coronario y las necesidades miocárdicas. Presenta 3 manifestaciones clínicas distintas: angina de pecho, infarto agudo de miocardio y muerte súbita. ⁽²⁾

Infarto Agudo del Miocardio (IAM)

Es la muerte celular de las miofibrillas causada por falta de aporte sanguíneo a una zona del corazón como consecuencia de la oclusión aguda y total de la arteria que irriga dicho territorio.

Fisiopatología

La isquemia se presenta por una oclusión coronaria aguda de origen trombótico que se produce tras la ruptura de una placa de ateroma vulnerable, fenómeno que depende de la relación sinérgica de diferentes factores:

1. Relacionados con la misma placa: superficie y profundidad de la ruptura, tipo de colágeno contenido en la placa, presencia de material lipídico, niveles de tromboplastina tisular...
2. relacionados con la coagulación: hipercoagulabilidad sanguínea (niveles de fibrinógeno o factor VII elevados, aumento de la agregabilidad plaquetaria...).
3. **Relacionados con la pared del vaso y el flujo sanguíneo.** ^(3, 4)

Los vasos sanguíneos están formados por una capa adventicia y una capa media formada por células musculares lisas (CMLV) de potencia variable. Además, en la parte más interna se localiza la capa íntima formada por el endotelio de estructura variable según el tipo de vaso (arterial o venoso, grandes vasos, medianos o microvasculatura) y el territorio (cerrado, continuo, discontinuo o fenestrado).

Las células endoteliales forman una monocapa continua que tapiza la cara luminal interna de las arterias, las venas, los capilares y los vasos linfáticos, con una estructura muy organizada que asegura el acoplamiento funcional entre ellas. En el endotelio

podemos encontrar dos zonas especializadas, la apical o luminal y la basal que interacciona con las proteínas de la matriz extracelular (MEC) de la lámina basal a la que está firmemente adherida, anclando las células al subendotelio.

El endotelio participa en diversas funciones de las que destacan, por su importancia para mantener la fisiología cardiovascular, las siguientes:

El mantenimiento del tono vascular y, por tanto de la presión arterial, mediante la liberación de sustancias vasodilatadoras y vasoconstrictoras.

La creación de una superficie no trombogénica por la presencia de cargas eléctricas negativas y por la síntesis de inhibidores de la agregación plaquetaria. ⁽⁵⁾

En estas funciones juega un papel especialmente importante el:

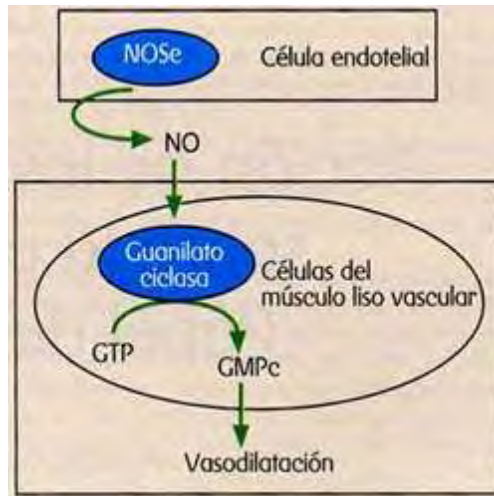
Oxido Nítrico: (ON) Es una molécula única, cuya síntesis es a partir de una molécula de L-arginina que es transportada al interior de la célula endotelial por un transportador específico, generándose una molécula de L-citrulina y una molécula de NO; todo esto es catalizado por la enzima sintasa del ON (NOS)



Fig. 1.—Síntesis de óxido nítrico a partir de arginina. NOS: óxido nítrico sintasa; THB: tetrahidrobiopterina; FMN: flavín mononucleótido; FAD: flavín adenín dinucleótido; NADPH: nicotinamida dinucleótido fosfato reducido.

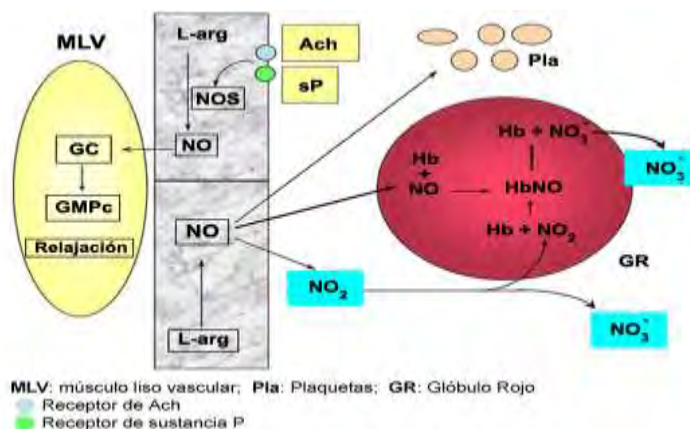
Además del sustrato L-arginina, se requiere de la presencia de calmodulina y de 4 cofactores: mononucleótido de flavina (FMN), dinucleótido de flavin adenina (FAD), tetrahidrobiopterina (THB) y dinucleotido fosfato de nicotinamida adenina (NADPH). ⁽⁶⁾

El ON viaja hasta la célula del músculo liso vascular, activa la guanilato ciclasa soluble que transforma el GTP en GMP cíclico (GMPC) y mediante el aumento de GMPC en la célula de músculo liso vascular al NO ejerce su efecto vasodilatador.



Por su naturaleza gaseosa, el ON se difunde rápidamente (no se almacena).

Se comporta como un radical libre y en consecuencia es muy reactivo; debido a esto tiene una vida media de segundos, y es capaz de combinarse con rapidez a otros radicales libres. Una vez liberado y ejercer sus efectos, se descompone para producir dos metabolitos estables, los radicales nitrito y nitrato, en una reacción que puede ser catalizada por metales de transición, incluyendo al hierro.



Sintasas del Oxido Nítrico (NOS)

Hay 2 tipos fundamentales de NOS:

1. Constitutiva (neuronal y endotelial).

2. Inducible (macrófagos y hepatocitos).

- Todas las NOS son homodímeros con un peso molecular de 130- 160 kDa por monómero.
- El extremo carboxilo terminal de todas las NOS contiene sitios de unión para FAD, FMN y NADPH.
- Todas las NOS unen calmodulina en un proceso que puede ser Ca^{++} -independiente o Ca^{++} -dependiente.⁽⁷⁾

Isoforma	Otro nombre	Peso molecular	Regulación	Localización
NOS tipo I	nNOS o bNOS	155 Kda	Ca^{++} -calmodulina	Neuronas del SNC y SNP, neuroglías, islotes del páncreas
NOS tipo II	iNOS	125 Kda	Expresión inducida por citocinas y endotoxinas.	Macrófagos, hepatocitos, células musculares lisas, neutrófilos y otros.
NOS tipo III	eNOS	135 Kda	Ca^{++} -calmodulina	Endotelio vascular, riñón, plaquetas.

Es bien sabido ya desde los años sesenta que el infarto de miocardio, y en general toda la patología aterosclerosa, tiene un componente hereditario importante. La existencia de antecedentes familiares de cardiopatía isquémica constituye un poderoso factor de riesgo coronario independiente; esto pone de manifiesto el carácter multifactorial de la enfermedad, en la que interaccionan factores ambientales y factores genéticos. Se estima que los factores genéticos explican entre un 40 y un 55% de la variabilidad existente en la población (heredabilidad) para la aparición de CI.⁽⁸⁾

La identificación de los **genes** responsables del aumento del riesgo, ha sido un proceso lento y difícil, acelerado en la última década gracias a los avances de la biotecnología, que han facilitado la detección de los cambios en la secuencia del ADN que pueden tener un efecto patógeno.⁽⁹⁾ Estos cambios, que llamamos mutaciones o **polimorfismos**, pueden ser muy sutiles: unas veces se trata de la sustitución de un simple nucleótido (un simple aminoácido en la proteína codificada) entre miles (SNP o single nucleotide polymorphism) y que tienen una frecuencia al menos de un 1% en la población; en otras se produce la inserción o delección de un segmento, o la repetición de unas secuencias en tándem (VNTR, número variable de Tandem repeats). Puede ocurrir en el exón o segmento codificante, en el intrón o en la zona del promotor del gen.⁽¹⁰⁾

Entre los condicionantes genéticos debemos considerar el siguiente:

Polimorfismo G894T del gen NOS3 (rs1799983)

Se encuentra en el exón 7 y consiste en la sustitución de una Guanina por una Timina en el nucleótido 894 (G894T), lo que provoca el cambio de Acido Glutámico (GAG) por Acido Aspártico (GAT) en el aminoácido 298.⁽¹¹⁾

2. ANTECEDENTES

En Grecia en el 2008, Andrikopoulos Gk y cols., realizaron un estudio de casos y controles, en donde estudiaron 1602 pacientes consecutivos quienes fueron enrolados en el estudio GEMIG (Genetics and Epidemiology of acute Myocardial Infarction in the Greek population), con diagnóstico de infarto agudo de miocardio y 805 controles quienes fueron seleccionados aleatoriamente de la población general. Investigaron la asociación del polimorfismo G894T del gen NOS3 con el riesgo de IAM, extensión de enfermedad arterial coronaria en angiografía y mortalidad intrahospitalaria después del IAM. No encontraron asociación con un (RR = 1.08, 95%CI = 0.77–1.51, P = 0.663).⁽¹²⁾

En Irán en el 2010, Salimi S y cols., investigaron la asociación G894T del gen NOS3 y Enfermedad Arterial Coronaria (EAC). Estudiaron 241 pacientes con EAC, con angiografía coronaria positiva y 261 controles sin historia de EAC, en los controles la

frecuencia genotípica del polimorfismo Glu894Asp: Glu/Glu, Glu/Asp, y Asp/Asp fue de 61.3%, 32.2%, and 6.5% respectivamente, y en los casos 46.5%, 42.7%, y 10.8%. Estas frecuencias difieren significativamente entre los 2 grupos ($p < 0.003$). Los lípidos séricos (excepto HDL) fueron incrementados en los casos. Sus resultados sugieren que si existe asociación entre el G894T del gen NOS3 y la EAC, y que este polimorfismo es un factor de riesgo independiente para dicha enfermedad. ⁽¹³⁾

En la India en el 2008, Mathew J y cols, realizaron un estudio de casos y controles para determinar la influencia del polimorfismo G894T del gen NOS3 en la enfermedad arterial coronaria (EAC), incluyeron 100 pacientes con diagnóstico por angiografía de EAC, pareados por edad y sexo, con controles voluntarios asintomáticos para EAC, con una puntuación baja para riesgo coronario, la frecuencia genotípica para casos y controles fue de (GG; 72, GT; 26, TT; 2) y (GG; 79, GT; 18, TT; 3) respectivamente. La frecuencia alélica fue de G 0.85, T 0.15 y G 0.88, T 0.12 respectivamente. Y una OR = 0.66; 95% CI: 0.11-4.04, P = 1.0). Por lo que no hubo asociación significativa en la población Tamil. ⁽¹⁴⁾

En Chile en el 2010, Jaramillo PC y cols, investigaron la asociación de los polimorfismos 894G>T, -786T>C y 4a/4b del Gen NOS3, con la ocurrencia de EAC, en individuos del sur de Chile, reclutaron 112 pacientes con EAC confirmada por angiografía y 112 controles sanos. No hubo diferencias significativas en las frecuencias genotípicas y alélicas entre casos y controles ($p > 0.05$) y las OR para EAC asociada a G894T (OR=1.22, 95% CI 0.76-1.95), -786C (OR=1.16, 95% CI 0.75-1.80) y 4a (OR=0.97, 95% CI 0.48-1.95), por lo que no se encontró asociación en esta población. ⁽¹⁵⁾ Estos polimorfismos también fueron estudiados en población coreana en el 2004 por Park KW y cols, en donde se incluyeron 164 pacientes con síndrome coronario agudo (SCA) y 142 controles. Las frecuencias genotípicas y alélicas encontradas para el polimorfismo Glu298Asp fueron similares en casos y controles (0.22:0.78 para TT+TG:GG, 0.11:0.89 para T:G) y (0.17:0.83 para TT+TG:GG, 0.09:0.91 para T:G) respectivamente. La OR para el genotipo TT y el SCA fue de 0.49, con intervalo de confianza al 95% de 0.26 a 0.93 mostrando un efecto protector contra SCA. ⁽¹⁶⁾

En Turquía en el 2005, Cam SF y cols., investigaron la asociación del polimorfismo Glu298Asp del gen NOS3 con enfermedad arterial coronaria prematura, se incluyeron 115 pacientes con un promedio de edad de 48.1 ± 7.9 años) con diagnóstico de enfermedad arterial coronaria prematura y 83 controles cuyo promedio de edad fue de 44.6 ± 1.4 años. La frecuencia del alelo T fue mayor en los casos en comparación a los controles (0.456 vs 0.169, $p=0.0001$). Hubo una asociación significativa entre el genotipo TT y la enfermedad arterial coronaria prematura $OR=17.000$ (CI 95% 3.952-73.125, $p=0.0001$]. Antecedentes heredofamiliares de EAC, tabaquismo, diabetes, obesidad, dislipidemia y el genotipo TT de fueron factores de riesgo independientes para EAC prematura en población turca.⁽¹⁷⁾

3. PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA

La cardiopatía isquémica es un problema de salud pública a nivel mundial y se acompaña de una elevada morbimortalidad. La aterosclerosis es su causa fundamental y ésta a su vez, es secundaria al desarrollo de la placa aterosclerótica, la cual está constituida por el acumulo de lípidos, lipoproteínas, colágena, matriz extracelular, células inflamatorias y musculares lisas por debajo de la íntima arterial.

La diabetes mellitus, hipertensión arterial, tabaquismo, dislipidemia, sedentarismo y menopausia son factores de riesgo bien conocidos de aterosclerosis y cardiopatía isquémica, pero a veces no están presentes.

Los resultados acerca de la asociación del polimorfismo G894T del gen NOS3 con el desarrollo del IAM han sido inconsistentes; ya que se han realizado en poblaciones distintas y con tamaños de muestras diferentes y en gran parte de los estudios no se incluyeron posibles confusores, por lo que la asociación no es concluyente.

Actualmente no hay información sobre la asociación de este polimorfismo con el Infarto Agudo de Miocardio en población mexicana.

Por lo que planteamos la siguiente pregunta de investigación:

¿Cuál es la fuerza de asociación del polimorfismo G894T del gen NOS3 con la ocurrencia de Infarto Agudo de Miocardio de Miocardio en pacientes del Hospital de Especialidades “Dr. Antonio Fraga Mouret” CMN La Raza, en el período del 1º de Abril al 30 de Octubre del 2011?

5. JUSTIFICACIÓN

El Oxido Nítrico se ha convertido en el centro de una extraordinaria área de investigación que ha generado en los años recientes una gran cantidad de conocimientos. Está claro que el ON tiene importantes funciones en el sistema cardiovascular, donde las tres isoformas del NOS tienen implicaciones en su fisiología y fisiopatología.

La principal utilidad del estudio de polimorfismos es poder valorar de una forma más precisa el riesgo individual, de este modo, podremos reconocer a un subgrupo de pacientes con un mayor riesgo de IAM, lo que nos obligaría a intensificar las medidas preventivas o terapéuticas sobre los factores de riesgo conocidos.

La otra gran utilidad de los polimorfismos es la posibilidad de hacer tratamientos «personalizados», de manera que los pacientes portadores de un determinado genotipo puedan beneficiarse de algún tratamiento específico por ser más susceptibles al mismo, o para evitarlo por no ser efectivo.

6. OBJETIVO GENERAL

Determinar la fuerza de asociación del polimorfismo G894T del gen NOS3 con la ocurrencia de Infarto Agudo de Miocardio en pacientes de la UMAE Hospital de Especialidades “Dr. Antonio Fraga Mouret” CMN La Raza, en el período del 1º de Abril al 30 de Octubre del 2011.

7. OBJETIVOS ESPECÍFICOS

- Determinar si tener antecedentes heredofamiliares de Infarto agudo de miocardio se asocia a IAM
- Determinar si la hipertensión arterial se asocia a IAM.
- Determinar si la Diabetes mellitus Tipo 2 se asocia a IAM.
- Determinar si la dislipidemia se asocia a IAM.
- Determinar si el síndrome metabólico se asocia a IAM.
- Determinar si el consumo de tabaco se asocia a IAM.
- Determinar si el polimorfismo G894T se asocia a hipertensión arterial.
- Determinar si el polimorfismo G894T se asocia a síndrome metabólico.

8. HIPOTESIS

El polimorfismo G894T del gen NOS3 está fuertemente asociado con la ocurrencia de Infarto Agudo de Miocardio en pacientes de la UMAE Hospital de Especialidades “Dr. Antonio Fraga Mouret” CMN la Raza.

9. MATERIAL Y MÉTODO

9.1 Características del lugar donde se realizó el estudio.

Se realizó un estudio con información recolectada desde Abril a Octubre de 2011, en los Servicios de Cardiología, Urología, Cirugía General, Neurocirugía y Cirugía plástica y reconstructiva del Hospital de Especialidades “Dr. Antonio Fraga Mouret” Centro Médico Nacional “La Raza” del Instituto Mexicano del Seguro Social, de la Ciudad de México (HE CMNR). El HE cuenta con 580 camas, de las cuales 70, en promedio, son ocupadas por el Servicio de Cardiología que brinda atención a pacientes desde 17 hasta 60 y más años, sin embargo la mayor población se concentra en el grupo de 40-60 años; los principales diagnósticos en el servicio son: infarto agudo de miocardio, angina de pecho, enfermedad isquémica crónica del corazón; tiene aproximadamente 250 egresos por mes y el promedio de estancia hospitalaria es de 12 días por paciente. Proporciona atención médica de alta especialidad a la población mexicana; cuenta con una infraestructura física adecuada para la atención de pacientes graves, recursos humanos médicos, enfermeras, técnicos y otros trabajadores de la salud especializados y capacitados, con los recursos tecnológicos de vanguardia en diagnóstico y tratamiento.

9.2 Diseño del Estudio

Tipo de Estudio

Casos y Controles Pareado

Grupos de Estudio

- CASOS: Pacientes con diagnóstico confirmado de Infarto Agudo de Miocardio, en el Servicio de Cardiología del Hospital de Especialidades “Dr. Antonio Fraga Mouret” CMN la Raza, en el período del 1º de Abril al 30 de Octubre del 2011.
- CONTROLES: Pacientes hospitalizados en el Servicio de Urología, Cirugía General, Neurocirugía, Cirugía plástica y reconstructiva, del Hospital de Especialidades “Dr. Antonio Fraga Mouret” CMN la Raza, en el período del 1º de Abril al 30 de octubre del 2011. Serán pareados por edad ± 5 años y por sexo.

9.3 Criterios de Selección:

CRITERIOS DE SELECCIÓN PARA LOS CASOS:

- INCLUSIÓN

- 1.- Paciente con diagnóstico confirmado de Infarto Agudo de Miocardio, en el Servicio de Cardiología del Hospital de Especialidades “Dr. Antonio Fraga Mouret” CMN la Raza, en el período del 1º de Abril al 30 de Octubre del 2011.
- 2.- Deberá contar con consentimiento informado firmado por el paciente.

CRITERIOS DE SELECCIÓN PARA LOS CONTROLES:

- INCLUSIÓN

- 1.- Pacientes hospitalizados en el Servicio de Urología, Cirugía General, Neurocirugía, Cirugía plástica y reconstructiva del Hospital de Especialidades “Dr. Antonio Fraga Mouret” CMN la Raza, en el período del 1º de Abril al 30 de Octubre del 2011. Fueron pareados por edad ± 5 años y sexo.
- 2.- Deberá contar con consentimiento informado firmado por el paciente.

9.4 Tamaño de la Muestra

Tipo de Muestreo:

- Consecutivo

Cálculo del Tamaño Mínimo de Muestra:

El tamaño de la muestra se obtendrá con la fórmula propuesta por Schlesselman para estudios de casos y controles pareados.

$$m = \frac{[z_{\alpha/2} + Z_{\beta} \sqrt{P(1-P)}]^2}{(P-1/2)^2}$$

$$P1 = \frac{p0 R}{[1 + P0 (R-1)]}$$

$$P = \frac{R}{(1+R)}$$

$$M = \frac{m}{(p0 q1 + p1 q0)}$$

$$q1 = 1 - p1$$

Donde $p0$ = proporción de controles expuestos en la población blanco ($p0=0.50$) R = el riesgo relativo encontrado en diferentes estudios ($R=1.6$) con una alfa (α) de 0.05 (1.96) y una beta (β) de 0.10 (1.28).

$$P = 1.6 / (1+1.6) = 0.615$$

$$q0 = 1 - 0.50 = 0.50$$

$$p1 = (0.5 \times 1.6) / 1 + (0.5 \times 0.6) = 0.615$$

$$q1 = 1 - 0.615 = 0.385$$

$$m = \frac{[0.96 + (1.28 \times \sqrt{0.615(1 - 0.615)})]^2}{(0.615 - 0.5)^2} = \frac{[0.96 + (1.28 \times \sqrt{0.385})]^2}{0.02} = \frac{2.45}{0.02} = 102.5$$

$$M = 102.5 / (0.5 \times 0.36) + (0.615 \times 0.50) = 102.5 / 0.50 = 204$$

$$n^1 = (C+1) M / 2C = 2 \times 204 / 2 = 204 + 10\% = 224$$

Total: 224 casos y 224 controles

9.5 Definición y operacionalización de las Variables

VARIABLE DEPENDIENTE

INFARTO AGUDO DE MIOCARDIO

DEFINICIÓN: Es la necrosis miocárdica aguda de origen isquémico, secundaria generalmente a la oclusión trombótica de una arteria coronaria.

TIPO DE VARIABLE: Cualitativa

ESCALA DE MEDICIÓN: Nominal

INDICADOR: 1) Con Infarto Agudo de Miocardio
2) Sin Infarto Agudo de Miocardio

DEFINICIÓN OPERACIONAL: El diagnóstico clínico del IAM se basó, en la conjunción de 3 datos: signos y síntomas característicos, cambios electrocardiográficos sugestivos y elevación de las enzimas cardiacas.

VARIABLE INDEPENDIENTE

POLIMORFISMO G894T DEL GEN NOS3

DEFINICIÓN: Polimorfismo que consiste en la sustitución de una Guanina por una Timina en el nucleótido 894 (G894T), lo que provoca el cambio de Acido Glutámico (GAG) por Acido Aspártico (GAT) en el aminoácido 298.

TIPO DE VARIABLE: Cualitativa

ESCALA DE MEDICIÓN: Nominal

INDICADOR: 1) Homocigoto GG
2) Heterocigoto GT
3) Homocigoto a la variante TT

DEFINICIÓN OPERACIONAL: Se tomaron muestras sanguíneas para extracción de ADN. Resultado del ensayo [C__3219460_20] del SNP rs1799983 mediante la técnica TaqMan® SNP Genotyping Assays que utiliza Reacción en Cadena de la Polimerasa.

▪ OTRAS VARIABLES

EDAD

DEFINICIÓN: Tiempo transcurrido a partir del nacimiento de un individuo, hasta el momento de realización de la entrevista

TIPO DE VARIABLE: Cuantitativa

ESCALA DE MEDICIÓN: Razón

INDICADOR: Edad en años

DEFINICIÓN OPERACIONAL: Interrogatorio directo al paciente

SEXO

DEFINICIÓN: Condición orgánica, masculina ó femenina, de los animales y las plantas

TIPO DE VARIABLE: Cualitativa

ESCALA DE MEDICIÓN: Nominal

INDICADOR: 1) Hombre 2) Mujer

DEFINICIÓN OPERACIONAL: Observación directa del paciente

ESCOLARIDAD

DEFINICIÓN: Periodo de tiempo durante el cual se asiste a la escuela o a cualquier centro de enseñanza

TIPO DE VARIABLE: Cualitativa

ESCALA DE MEDICIÓN: Nominal

INDICADOR: 1) Analfabeta 2) Primaria completa 3) Primaria incompleta 4) Secundaria completa 5) Secundaria incompleta 6) Preparatoria 7) Licenciatura

DEFINICIÓN OPERACIONAL: Interrogatorio directo

NIVEL SOCIOECONÓMICO

DEFINICIÓN: Es un índice o indicador abstracto que sirve para medir y clasificar a la población dentro de la sociedad según su ingreso, calidad de vida, acceso a servicios y gastos. Se construirá con las variables: Tecnología y entretenimiento, Infraestructura práctica, sanitaria y básica, capital humano, y se asignará un puntaje a cada categoría.

TIPO DE VARIABLE: Cualitativa

ESCALA DE MEDICIÓN: Ordinal

INDICADOR: Bajo, medio y alto

DEFINICIÓN OPERACIONAL: Interrogatorio directo al paciente

DIABETES MELLITUS TIPO 2

DEFINICIÓN: Conjunto de enfermedades metabólicas caracterizadas por la presencia de niveles elevados de glucosa en sangre

TIPO DE VARIABLE: Cuantitativa

ESCALA DE MEDICIÓN: Razón

INDICADOR: Glucosa Sérica mg/dL

DEFINICIÓN OPERACIONAL: Diagnóstico previo de DM2 referido por el paciente ó glicemia en ayunas ≥ 126 mg/dL y se revisó expediente clínico

HIPERTENSION ARTERIAL

DEFINICIÓN: Estado patológico caracterizado por un aumento de la tensión arterial por encima de los valores normales

TIPO DE VARIABLE: Cuantitativa

ESCALA DE MEDICIÓN: Nominal

INDICADOR: 1) Hipertensión arterial 2) Sin Hipertensión arterial

DEFINICIÓN OPERACIONAL: Diagnóstico previo de Hipertensión arterial referido por el paciente ó tensión arterial medida durante la entrevista $> 130/85$ mmHg y se revisó expediente clínico.

DISLIPIDEMIA

DEFINICIÓN: Conjunto de patologías caracterizadas por alteraciones en la concentración de lípidos sanguíneos en niveles que involucran un riesgo para la salud

TIPO DE VARIABLE: Cualitativa

ESCALA DE MEDICIÓN: Nominal

INDICADOR: 1) Dislipidemia 2) No Dislipidemia

DEFINICIÓN OPERACIONAL: Diagnóstico previo de hipercolesterolemia o hipertrigliceridemia referido por el paciente o medición de lípidos en química clínica con alguno de los siguientes valores: a) Colesterol Total > 200 mg/dL, b) Colesterol LDL

>100 mg/dL, c) Colesterol HDL < 40 mg/dL en Hombres ó HDL < 50 mg/dL en Mujeres ó d) Triglicéridos > 150 mg/dL.

OBESIDAD

DEFINICIÓN: Exceso de peso dado por el aumento de la grasa corporal

TIPO DE VARIABLE: Cualitativa

ESCALA DE MEDICIÓN: Ordinal

INDICADOR: 1. Normal 18-24.9 Kg/m², 2. Sobrepeso 25-29.9 Kg/m², 3. Obesidad > 30 Kg/m²

DEFINICIÓN OPERACIONAL: Índice de Masa Corporal (Cociente entre el peso en Kg y la talla al cuadrado).

ACTIVIDAD FÍSICA

DEFINICIÓN: Todos los movimientos naturales y/o planificados que realiza el ser humano obteniendo como resultado un desgaste de energía, con fines profilácticos, estéticos, desempeño deportivo o rehabilitadores

TIPO DE VARIABLE: Cualitativa

ESCALA DE MEDICIÓN: Nominal

INDICADOR: 1. Realiza actividad física moderada 5 o más días a la semana por 30 minutos o bien actividad vigorosa 3 o más días a la semana por 20 minutos.

2. No realiza actividad física

DEFINICIÓN OPERACIONAL: Se preguntó directamente la frecuencia, intensidad y tiempo que gasta en actividades físicas leves (planchar, limpiar y sacudir, caminar paseando), moderadas (pintar, decorar, caminar rápido, bicicleta estacionaria con esfuerzo ligero) y vigorosas (Aerobics, nadar, correr).

ALCOHOLISMO

DEFINICIÓN: Enfermedad crónica producida por el consumo incontrolado de bebidas alcohólicas, lo cual interfiere en la salud física, mental, social y/o familiar así como en las responsabilidades laborales.

TIPO DE VARIABLE: Cualitativa

ESCALA DE MEDICIÓN: Nominal

INDICADOR: 1)No bebedor 2)Ex bebedor 3)Bebedor actual

DEFINICIÓN OPERACIONAL: Se interrogó al paciente directamente

TABAQUISMO

DEFINICIÓN: Es la adicción al tabaco provocada, principalmente, por uno de sus componentes activos, la nicotina; la acción de dicha sustancia acaba condicionando el abuso de su consumo

TIPO DE VARIABLE: Cualitativa

ESCALA DE MEDICIÓN: Nominal

INDICADOR: 1)No fumador 2)Ex fumador 3)Fumador actual

DEFINICIÓN OPERACIONAL: Se interrogó al paciente directamente

ANTECEDENTES FAMILIARES DE DIABETES MELLITUS

DEFINICIÓN: Es todo aquel paciente que tenga un familiar cercano (al menos en la tercera generación) que padezca diabetes mellitus o haya fallecido a causa de ésta.

TIPO DE VARIABLE: Cualitativa

ESCALA DE MEDICIÓN: Nominal

INDICADOR: 1)Si 2)No

DEFINICIÓN OPERACIONAL: Se interrogó al paciente directamente

ANTECEDENTES FAMILIARES DE HIPERTENSIÓN ARTERIAL

DEFINICIÓN: Es todo aquel paciente que tenga un familiar cercano (al menos en la tercera generación) que padezca hipertensión arterial o haya fallecido a causa de ésta.

TIPO DE VARIABLE: Cualitativa

ESCALA DE MEDICIÓN: Nominal

INDICADOR: 1)Si 2)No

DEFINICIÓN OPERACIONAL: Se interrogó al paciente directamente

ANTECEDENTES FAMILIARES DE ENFERMEDAD CARDIOVASCULAR

DEFINICIÓN: Es todo aquel paciente que tenga un familiar cercano (al menos en la tercera generación) que padezca enfermedad cardiovascular o haya fallecido a causa de ésta.

TIPO DE VARIABLE: Cualitativa

ESCALA DE MEDICIÓN: Nominal

INDICADOR: 1)Si 2)No

DEFINICIÓN OPERACIONAL: Se interrogó al paciente directamente

ENFERMEDAD PULMONAR OBSTRUCTIVA CRONICA

DEFINICIÓN: Desarrollo progresivo de la limitación del flujo aéreo que no es completamente reversible

TIPO DE VARIABLE: Cualitativa

ESCALA DE MEDICIÓN: Nominal

INDICADOR: 1)Si 2) No

DEFINICIÓN OPERACIONAL: Diagnóstico previo de EPOC (Bronquitis crónica ó Enfisema Pulmonar) referido por el paciente y se revisó expediente clínico.

SINDROME METABÓLICO

DEFINICION: Conjunto de varias enfermedades o factores de riesgo en un mismo individuo que aumentan el riesgo de padecer una enfermedad cardiovascular o diabetes mellitus.

La NCEP-ATPIII establece que se requiere la presencia de 3 o más de los siguientes 5 criterios:

- Glucosa en ayuno ≥ 100 mg/dl
- Triglicéridos ≥ 150 mg/dl
- Colesterol HDL bajo (< 40 mg/dl en el hombre o < 50 mg/dl en la mujer)
- Tensión arterial $\geq 130/85$ mm Hg o en tratamiento para la hipertensión y
- Obesidad abdominal detectada mediante medición del perímetro abdominal (> 102 cm en hombres y > 88 cm en mujeres)

TIPO DE VARIABLE: Cualitativa

ESCALA DE MEDICIÓN: Nominal

INDICADOR: 1)Si 2)No

DEFINICIÓN OPERACIONAL: Se tomó muestra sanguínea para la determinación de glucosa plasmática en ayuno, triglicéridos y colesterol HDL, se midió cintura y cadera y se verificó lo registrado en los expedientes clínicos

CONSUMO DE CAFE

DEFINICIÓN: Consumo incontrolado de bebidas que contienen cafeína, lo cual interfiere en la salud física, mental y social.

TIPO DE VARIABLE: Cualitativa

ESCALA DE MEDICIÓN: Nominal

INDICADOR: 1)No bebedor 2)Ex bebedor 3)Bebedor actual

DEFINICIÓN OPERACIONAL: Se interrogó al paciente directamente

9.6 Descripción general del estudio

Para la selección de los casos se realizó visita diaria, al Servicio de Cardiología del Hospital de Especialidades “Dr. Antonio Fraga Mouret” CMN La Raza del 1º de Abril al 30 de Octubre del 2011, donde se revisaron expedientes clínicos, y en caso de encontrar algún paciente con diagnóstico confirmado de Infarto Agudo de Miocardio, se le explico en qué consistía el estudio y se le entregó consentimiento informado, una vez firmado, se procedió a solicitar muestra sanguínea para extracción de ADN y realización de genotipificaciones por PCR mediante técnica TaqMan, posteriormente se aplico cuestionario semiestructurado al paciente.

Para los controles se realizó visita diaria a los Servicios de Cirugía General, Urología, Neurocirugía, Cirugía Plástica y Reconstructiva de la UMAE Hospital de Especialidades “Dr. Antonio Fraga Mouret” CMN La Raza del 1º de Abril al 30 de Octubre del 2011, y se revisaron expedientes para encontrar 1 paciente con la misma edad \pm 5 años y sexo que el caso y se les explicó en qué consistía el estudio y si aceptaban participar se les entregó consentimiento informado, el cual una vez firmado, se procedió a tomar muestra sanguínea para extracción de ADN y realización de genotipificaciones por PCR mediante técnica TaqMan, posteriormente se aplicó cuestionario semiestructurado al paciente.

9.7 Análisis Estadístico

ANÁLISIS UNIVARIADO

Se realizaron pruebas de Normalidad (Kolmogorov-Smirnoff), así como frecuencias simples, medidas de tendencia central y de dispersión.

EL modelo de Hardy-Weinberg se utilizó para calcular las frecuencias genotípicas a partir de las frecuencias alélicas. Se consideró en equilibrio si el valor de $p > 0.05$.

ANÁLISIS BIVARIADO

Se aplicó X^2 ó Prueba exacta de Fisher para la comparación de proporciones, y para medias y medianas Prueba de T de Student ó “U de Mann Whitney” respectivamente.

Se calcularon Razones de Momios Pareadas, Intervalos de Confianza al 95%, Se consideró un valor de $p < 0.05$ como estadísticamente significativo.

ANÁLISIS MULTIVARIADO

Con las variables que resultaron estadísticamente asociadas o que fueron clínicamente importantes se realizó modelo de regresión logística condicional.

10. ASPECTOS ÉTICOS

El presente estudio se apeg a la **Declaración de Helsinki** de la Asociación Médica Mundial que establece los Principios éticos para la Investigación Ética que Involucra Sujetos Humanos, adoptada por la 18a Asamblea General de la WMA, Helsinki, Finlandia, Junio de 1964, y enmendada por la: 29a Asamblea General de la WMA, Tokio, Japón, Octubre de 1975; 35a Asamblea General de la WMA, Venecia, Italia, Octubre de 1983; 41a Asamblea General de la WMA, Hong Kong, Septiembre de 1989; 48a Asamblea General de la WMA, Somerset West, República de Sud África, Octubre de 1996; 52a Asamblea General de la WMA, Edimburgo, Escocia, Octubre de 2000; 53ª Asamblea General de la WMA, Washington 2002 (Nota Aclaratoria agregada en el párrafo 29); 55a Asamblea General de la WMA, Tokio 2004 (Nota Aclaratoria agregada en el párrafo 30); 59a Asamblea General de la WMA, Seúl, Octubre de 2008.

De acuerdo con el **Reglamento de la Ley General de Salud en Materia de Investigación para la Salud**, Título Segundo, Capítulo I, Artículo 17: Está investigación se considera con **riesgo mayor al mínimo**; y, de acuerdo al Artículo 23 en caso de investigaciones con riesgo mayor al mínimo, la Comisión de Ética, por razones justificadas, podrá autorizar que el consentimiento informado sea escrito.

11. RECURSOS HUMANOS, MATERIALES Y FINANCIEROS

RECURSOS HUMANOS

1. Médico Residente de Epidemiología.
2. Médico Internista.
3. Doctora en Ciencias y Personal de Laboratorio de Unidad en Investigación Médica en Bioquímica.

RECURSOS FÍSICOS

Se requirió material de oficina, equipo de cómputo, termociclador HT7900 y reactivos de laboratorio para análisis bioquímicos y para genotipificación.

RECURSOS FINANCIEROS

A cargo de los investigadores.

12. CRONOGRAMA DE ACTIVIDADES

ACTIVIDAD	ENE 2011	FEB 2011	MAR 2011	ABR 2011	MAY 2011	JUN 2011	JUL 2011	AGO 2011	SEP 2011	OCT 2011	NOV 2011	DIC 2011	ENE 2012	FEB 2012
Diseño cuestionario														
Prueba piloto														
Corrección														
Trabajo de campo														
Codificación y captura de datos														
Validación de base de datos														
Análisis de resultados														
Resultados, discusión y conclusiones														
Rotación del Servicio social														

13. RESULTADOS

Características generales de la Población.

Se incluyeron un total de 210 casos y 210 controles. Fueron pareados por edad ± 5 años y por sexo, por lo tanto la media de edad en ambos grupos fue de 60 ± 11.8 años. El estado civil soltero tuvo una mayor proporción en los controles (58.8% vs 41.2%), así como los viudos (57.8% vs 42.2%) en comparación a los casos. Los casados tuvieron un porcentaje igual para casos y controles con un 50%. Y los estados unión libre y divorciado fueron mayores en casos que en controles (61.1% vs 38.9, 77.8% vs 22.2% respectivamente). Y solo un caso se encontraba separado. El analfabetismo y licenciatura completa tuvieron un porcentaje mayor en los controles (53.8% vs 46.2% y 54.3% vs 45.7%) en comparación a los casos. El nivel socioeconómico tuvo mayor porcentaje en los casos que en los controles (64.6% vs 35.4%). [Tabla 1]

TABLA 1. Características Sociodemográficas de la Población.

Variable	Casos (n = 210)	Controles (n = 210)
Edad (años)	60.08 \pm 11.8	59.8 \pm 11.8
Sexo Masculino	183 (87.1)	183(87.1)
Estado Civil		
Soltero	7 (41.2)	10 (58.8)
Casado	165 (50)	165 (50)
Unión Libre	11 (61.1)	7 (38.9)
Divorciado	7 (77.8)	2 (22.2)
Viudo	19 (42.2)	26 (57.8)
Separado	1 (100)	0
Escolaridad		
Analfabeta	6 (46.2)	7 (53.8)
Primaria Completa	49 (53.8)	42 (46.2)
Primaria Incompleta	41 (55.4)	33 (44.6)
Secundaria Completa	34 (45.3)	41 (54.7)
Secundaria Incompleta	19 (55.9)	15 (44.1)
Preparatoria Completa	10 (32.3)	21 (67.7)
Preparatoria Incompleta	8 (44.4)	10 (55.6)
Carrera Técnica o Comercial	14 (53.8)	12 (46.2)
Licenciatura Completa	21 (45.7)	25 (54.3)
Licenciatura Incompleta	7 (70)	3 (30)
Posgrado	1 (50)	1 (50)
Nivel Socioeconómico		
Bajo	31 (64.6)	17 (35.4)
Medio	142 (49)	148 (51)
Alto	37 (45.1)	45 (54.9)

Los datos se presentan en media \pm DE ó número (%).

Características clínicas de la población.

En el Índice de Masa Corporal se encontró que los casos tuvieron un porcentaje mayor en sobrepeso (52.7% vs 47.3% $p=0.02$) y obesidad (59.7% vs 40.3% $p=0.02$) en comparación a los controles.

La media de la circunferencia de cintura en hombres (97 ± 9 vs 94 ± 9 $p=0.026$) y en mujeres (97 ± 13 vs 91 ± 11 $p=0.114$) fue mayor en los casos que en los controles.

De la misma forma, la media de la circunferencia de cadera en hombres (98 ± 9 vs 95 ± 9 $p=0.005$) y en mujeres (99 ± 12 vs 93 ± 12 $p=0.119$) fue mayor en los casos que en los controles.

En cuanto a Antecedentes heredofamiliares de Infarto agudo de miocardio, los casos tuvieron un porcentaje mayor en comparación que los controles (69.7% vs 30.3% $p<0.001$), así como antecedente de un infarto previo (85.2% vs 14.8% $p<0.001$).

Así mismo la proporción de pacientes con hipertensión arterial (61% vs 39% $p<0.001$), diabetes mellitus tipo 2 (68.9% vs 31.1% $p<0.001$), hipercolesterolemia (86.7% vs 13.3% $p<0.001$) hipertrigliceridemia (92.2% vs 7.8% $p<0.001$) y síndrome metabólico (72.9% vs 27.1% $p<0.001$) fue mayor en los casos que en los controles.

En el índice tabáquico moderado (54.8% vs 45.2%) e intenso (67.9% vs 32.1% $p=0.01$) fue más alto el porcentaje en los casos en comparación a los controles. [Tabla 2]

TABLA 2. Características Clínicas de la Población.

Variable	Casos (n = 210)	Controles (n = 210)	p
Índice de masa corporal [†] (Peso/talla ²)			0.021
Normal	59 (41.3)	84 (58.7)	
Sobrepeso	108 (52.7)	97 (47.3)	
Obesidad	43 (59.7)	29 (40.3)	
Circunferencia de cintura _(cm)			
Hombres	97 ± 9	94 ± 9	0.026
Mujeres	97 ± 13	91 ± 11	0.114
Circunferencia de cadera (cm)			
Hombres	98 ± 9	95 ± 9	0.005
Mujeres	99 ± 12	93 ± 12	0.119
Historia Cardiovascular			
AHF Infarto agudo de miocardio	69 (69.7)	30 (30.3)	<0.001
Infarto agudo de miocardio previo	46 (85.2)	8 (14.8)	<0.001
Comorbilidades			
Hipertensión arterial	114 (61)	73 (39)	<0.001
Diabetes mellitus Tipo 2	91 (68.9)	41 (31.1)	<0.001
Hipercolesterolemia	85 (86.7)	13 (13.3)	<0.001
Hipertrigliceridemia	59 (92.2)	5 (7.8)	<0.001
Síndrome Metabólico	105 (72.9)	39 (27.1)	<0.001
Tabaquismo			
Nunca ha fumado	81 (42.9)	108 (57.1)	0.008
Exfumador	74 (49.7)	75 (50.3)	
Fumador actual	55 (67.1)	27 (32.9)	
Índice Tabáquico [§]			
Grado Leve	36 (54)	44(55)	0.01
Grado Moderado	40 (54.8)	33 (45.2)	
Grado intenso	53 (67.9)	25(32.1)	
Alcoholismo			
Nunca ha bebido	95 (47.5)	105 (52.5)	0.329
Exbebedor	54 (54.5)	45 (45.5)	
Bebedor actual	61 (50.4)	60 (49.6)	
Cafeína [‡]			
Consumo bajo	29 (59.2)	20 (40.8)	0.935
Consumo moderado	66 (62.3)	40 (37.7)	
Consumo alto	14 (60.9)	9 (39.1)	

AHF Antecedentes heredofamiliares

Los datos se presentan en número (%) o media ± DE

† Normal 18-24.9; Sobrepeso 25-29.9; Obesidad ≥ 30 Kg/m²

§ Grado leve < 5 paquetes x año. Grado moderado 5 – 15 paquetes x año. Grado intenso > 15 paquetes x año.

‡ Consumo bajo < 100 mg. Consumo moderado 100 – 300 mg. Consumo alto > 300 mg

Valor de p con prueba X² o t de Student p <0.05

Características Bioquímicas de la Población.

La mediana de la glucosa plasmática en ayuno fue mayor en los casos que en los controles (114 vs 104 p=0.002) y la mediana de colesterol HDL fue menor en los casos que en los controles (30.8 vs 32.7 p=0.003; siendo mayor la diferencia en los hombres (30.4 vs 32.7 p=0.002) y no en las mujeres. [Tabla 3]

TABLA 3. Características Bioquímicas de la Población.

Variable	Casos (n = 210)	Controles (n = 210)	p
Glucosa			
Glucosa plasmática en ayuno _(mg/dL)	114 (96-162)	104 (91-138)	0.002
Hb1Ac ^S (%) (n = 132)	8.6 ±1.8	8.1 ±1.5	0.09
Perfil de Lípidos			
Colesterol total _(mg/dL)	144 (125-168)	163 (126-202)	0.003
Colesterol HDL [‡] _(mg/dL)	30.8 (25.8-35.1)	32.7 (28.8-39.4)	0.002
Hombres	30.4 (25.8-34.6)	32.7 (29.3-39.4)	0.000
Mujeres	35.5 (27.5-40.9)	31.3 (25.2-40.1)	0.377
Colesterol LDL _(mg/dL)	88.4 ±33	93.1 ±30	0.137
Triglicéridos _(mg/dL)	144 (111-181)	125 (97-182)	0.069

Los datos se presentan en mediana (q1-q3)

‡ Colesterol HDL Hombres < 40 mg/dL y Mujeres < 50 mg/dL

Valor de p con prueba t de Student o U de Mann-Whitney. p <0.05

Hemoglobina glucosilada solo se tomo a pacientes diabéticos.

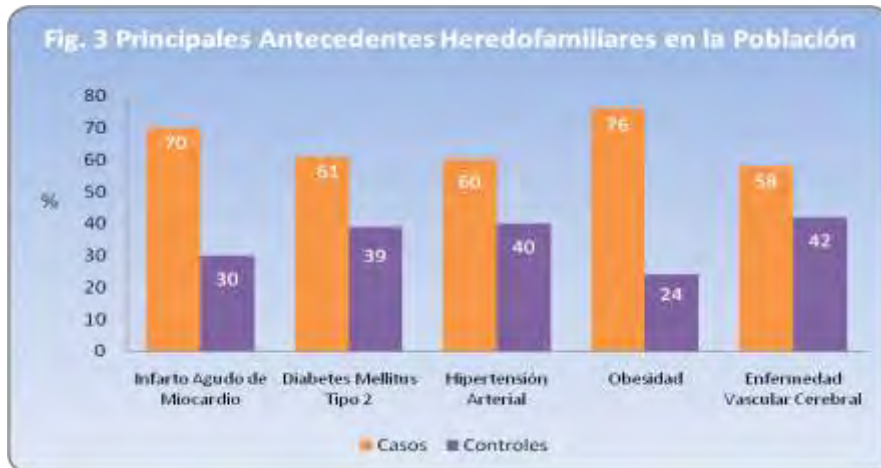
Dentro de los principales signos y síntomas en los pacientes con infarto agudo de miocardio se encontró con el porcentaje más alto al dolor precordial con un 90% seguido de sudoración fría con un 73% y disnea 59%. [Fig. 1]



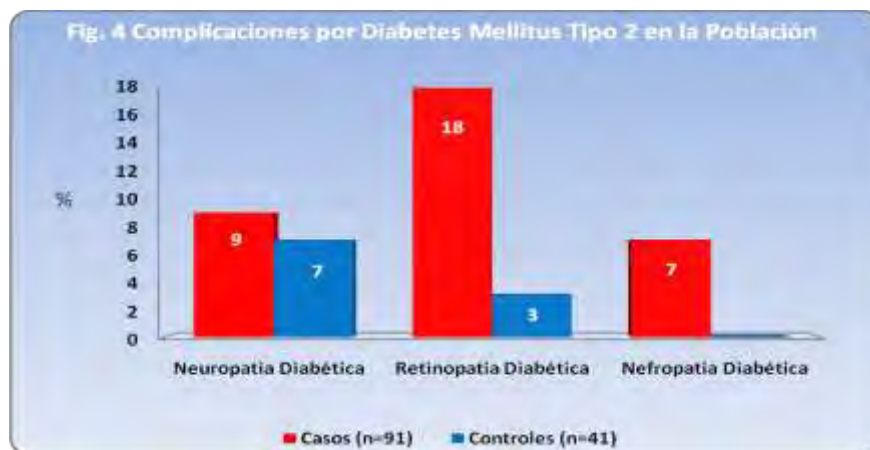
Respecto a la localización del infarto fue más frecuente en cara inferior con un 51%, seguido de cara anteroseptal con un 29% y cara anterior 13%. [Fig. 2]



De los principales antecedentes heredofamiliares de la población para infarto agudo de miocardio, diabetes mellitus tipo 2, hipertensión arterial, obesidad y enfermedad vascular cerebral fueron mayores los porcentajes en los casos, en comparación a los controles. [Fig. 3]



De las complicaciones observadas en los 132 pacientes con diabetes mellitus tipo 2, la retinopatía diabética fue más frecuente en los casos en comparación a los controles (18% vs 3%) de la misma forma la neuropatía diabética (9% vs 7%); la nefropatía diabética solo se observó en el 7% de los pacientes con infarto agudo de miocardio. [Fig. 4]



Factores asociados a la ocurrencia de infarto agudo de miocardio.

En el análisis bivariado, los factores asociados a la presencia de infarto agudo de miocardio fueron hipertensión arterial (RM 2.52 IC_{95%} 1.61-3.93, p<0.001), diabetes mellitus tipo 2 (RM 3 IC_{95%} 1.91-4.72, p<0.001), dislipidemia (RM 8.6 IC_{95%} 4.47-16.55, p<0.001), AHF para infarto agudo de miocardio (RM 2.86 IC_{95%} 1.74-4.70, p<0.001), antecedentes personales de infarto previo (RM 7.08 IC_{95%} 3.25-15.42, p<0.001), fumador actual o exfumador (RM 1.84 IC_{95%} 1.20-2.83, p<0.001), consumo actual o previo de café (RM 1.98 IC_{95%} 1.36-2.88, p<0.001), sedentarismo (RM 3.14 IC_{95%} 1.94-5.06, p<0.001) y síndrome metabólico (RM 4.30 IC_{95%} 2.64-6.99, p<0.001). [Tabla 4]

Tabla 4. Factores asociados a la ocurrencia de IAM. Análisis Bivariado.

Variable	Casos (n = 210)	Controles (n = 210)	RM	IC _{95%}	p
Sin Hipertensión	96 (45.7)	137 (65.2)	1	-	
Hipertensión Arterial	114 (54.3)	73 (34.8)	2.52	(1.61 – 3.93)	<0.001
Sin Diabetes	119 (56.7)	169 (80.5)	1	-	
Diabetes Mellitus Tipo 2	91 (43.3)	41 (19.5)	3.00	(1.91 – 4.72)	<0.001
Normocolesterolemia	125 (59.5)	197 (93.8)	1	-	
Hipercolesterolemia	85 (40.5)	13 (6.2)	9	(4.52 – 17.92)	<0.001
Sin Dislipidemia	119 (37.9)	195 (62.1)	1	-	
Dislipidemia	91 (85.8)	15 (14.2)	8.6	(4.47 – 16.55)	<0.001
Sin AHF IAM	141 (67.1)	180 (85.7)	1	-	
Con AHF IAM	69 (32.9)	30 (14.3)	2.86	(1.74 – 4.70)	<0.001
Sin IAM previo	164 (78.1)	202 (96.2)	1	-	
Con IAM previo	46 (21.9)	8 (3.8)	7.08	(3.25 – 15.42)	<0.001
No fumador	81 (38.6)	108 (51.4)	1	-	
Fumador actual o exfumador	129 (61.4)	102 (48.6)	1.84	(1.20 – 2.83)	0.005
No bebedor	95 (45.2)	105 (50)	1	-	
Bebedor actual o exbebedor	115 (54.8)	105 (50)	1.22	(0.82 – 1.81)	0.318
No consumo de café	101 (48.1)	141 (67.1)	1	-	
Consumo actual o previo de café	109 (51.9)	69 (32.9)	1.98	(1.36 – 2.88)	<0.001
Actividad Física	84 (40)	37 (17.6)	1	-	
Sin Actividad Física	126 (60)	173 (82.4)	3.14	(1.94 – 5.06)	<0.001
Control Metabólico	105 (50)	171 (81.4)	1	-	
Síndrome Metabólico	105 (50)	39 (18.6)	4.30	(2.64 – 6.99)	<0.001

IAM: Infarto agudo de miocardio. AHF: Antecedentes Heredo Familiares

Razón de momios (RM) con Intervalos de Confianza al 95% (IC_{95%})

Los datos se presentan en número (%)

Valor de p con prueba de Mc Nemar. * p <0.05

Factores independientes asociados a la ocurrencia de infarto agudo de miocardio.

Al realizar la regresión logística, los factores independientes asociados a la presencia de Infarto agudo de miocardio fueron diabetes mellitus tipo 2 (RMa 2.60 IC_{95%} 1.28-5.27, p=0.008), dislipidemia (RMa 7.3 IC_{95%} 3.22-16.7, p<0.001), antecedentes heredofamiliares de infarto (RMa 2.68 IC_{95%} 1.28-5.63, p=0.009), fumador actual o exfumador (RMa 2.45 IC_{95%} 1.21-4.95, p=0.012), consumo actual o previo de café (RMa 1.57 IC_{95%} 0.88-2.80, p<0.001), sin actividad física (RMa 5.19 IC_{95%} 2.47-10.9, p<0.001) síndrome metabólico (RMa 3.81 IC_{95%} 1.86-7.79, p<0.001). [Tabla 6]

Tabla 5. Factores independientes asociados a la ocurrencia de Infarto agudo de miocardio. Análisis Bivariado y Multivariado.

Variable	RM	IC _{95%}	p	RMa [‡]	IC _{95%}	p
Hipertensión arterial	2.52	(1.61 – 3.93)	<0.001	0.852	(0.41 – 1.76)	0.668
Diabetes mellitus tipo 2	3	(1.91 – 4.72)	<0.001	2.60	(1.28 – 5.27)	0.008
Dislipidemia	8.6	(4.47 – 16.55)	<0.001	7.3	(3.22 – 16.7)	<0.001
AHF IAM	2.86	(1.74 – 4.70)	<0.001	2.68	(1.28 – 5.63)	0.009
Fumador actual o exfumador	1.84	(1.20 – 2.83)	0.005	2.45	(1.21 – 4.95)	0.012
Bebedor actual o exbebedor	1.22	(0.82 – 1.81)	0.318	0.91	(0.47 – 1.79)	0.799
Consumo actual o previo de café	1.98	(1.36 – 2.88)	<0.001	1.57	(0.88 – 2.80)	<0.001
Sin actividad física	3.14	(1.94 – 5.06)	<0.001	5.19	(2.47 – 10.9)	<0.001
Síndrome metabólico	4.30	(2.64 – 6.99)	<0.001	3.81	(1.86 – 7.79)	<0.001

AHF: Antecedentes heredofamiliares. IAM: Infarto agudo de Miocardio

Razón de momios (RM) y Razón de Momios ajustada (RMa) con Intervalos de Confianza al 95% (IC_{95%})

Valor de p <0.05

‡ Ajustado por demás variables

Asociación entre el polimorfismo G894T del gen NOS3 y la ocurrencia de Infarto agudo de miocardio.

La frecuencia para el genotipo GG fue mayor en los controles con un de 60.3% que en los casos con 77%, a diferencia del genotipo GT que fue más frecuente en los casos en comparación a los controles (35% vs 20%), al igual que el genotipo TT (4.2% vs 2.8%). La frecuencia total del alelo G fue de 82% y para el alelo T de 18%. La población se encontró en equilibrio al obtener un valor del modelo de Hardy Weinberg de 0.213 [Tabla 7]

TABLA 6. Frecuencias genotípicas y alélicas del rs1799983 del gen NOS3 en la Población.

Variable	Casos	Controles	Total	p	H-W
Frecuencias genotípicas					
GG	102 (60.3)	112 (77.2)	214 (68.2)	0.644	0.213
GT	60 (35.5)	29 (20)	89 (28.3)		
TT	7 (4.2)	4 (2.8)	11 (3.5)		
Frecuencias alélicas					
Alelo G	78%	87.2%	82%		
Alelo T	22%	12.8%	18%		

H-W Equilibrio de Hardy-Weinberg
 Los datos se presentan en número (%)
 Valor de p con prueba χ^2

Se encontró asociación entre el polimorfismo G894T del gen NOS3 y la ocurrencia de infarto agudo de miocardio en el modelo codominante, en donde los heterocigotos GT tuvieron un 58% de exceso de riesgo de presentar infarto en comparación a los homocigotos GG después de ajustar por AHF de infarto, tabaquismo, consumo de cafeína, sedentarismo y síndrome metabólico, así mismo, en el modelo dominante, se encontró que los portadores del genotipo GT y los portadores del TT tienen 2.19 veces más de riesgo de presentar un infarto en comparación a los portadores del genotipo GG, dicho riesgo aumentó a 2.25 después de ajustar por las variables previamente mencionadas, con un valor de p estadísticamente significativo.

Tabla 7. Asociación entre rs1799983 del gen NOS3 e IAM en la Población. Modelos de Comparación. Análisis Bivariado y Multivariado.

Modelo	Casos	Controles	RM	IC _{95%}	p	RMa [‡]	IC _{95%}	p
Codominante								
GG	102(60.3)	112 (77.2)	1	-		-		
GT	60 (35.5)	29 (20)	2.38	(1.25 – 4.56)	0.009	1.58	(1.03 – 2.39)	0.036
TT	7 (4.2)	4 (2.8)	1.15	(0.41 – 1.83)	0.706	1.51	(1.10 – 2.06)	0.010
Dominante								
GG	102(60.3)	112 (77.2)	1	-				
GT/TT	67(39.7)	33 (22.8)	2.19	(1.21 – 3.95)	0.009	2.25	(1.03 – 4.93)	0.042

IAM Infarto agudo de Miocardio

Razón de momios (RM) y Razón de Momios ajustada (RMA) con Intervalos de Confianza al 95% (IC_{95%})

Los datos se presentan en número (%). Valor de p <0.05

‡ Ajustado por Antecedentes Heredofamiliares de IAM, Tabaquismo, Consumo de Cafeína, Sin Actividad Física y Síndrome Metabólico

14. DISCUSIÓN

Los factores independientemente asociados, encontrados en nuestro estudio (diabetes mellitus tipo 2, antecedentes heredofamiliares de IAM, tabaquismo, sedentarismo, consumo de cafeína y síndrome metabólico), fueron consistentes con lo reportado en la literatura, lo que confirma que estos son factores de riesgo para infarto agudo de miocardio.^(18, 19, 20)

Las frecuencias alélicas encontradas en este estudio fueron similares únicamente a las reportadas en la población china de Beijing por HapMap. Alelo G (82% vs 88%) Alelo T (18% vs 11%) respectivamente.⁽²¹⁾

Este estudio demostró la asociación entre el polimorfismo G894T del gen NOS3 y el infarto agudo de miocardio, siendo consistente con lo reportado por Kim⁽²²⁾, solo que este autor estudió además la asociación de otros 2 polimorfismos, encontrando una RM de 1.16 con intervalos imprecisos, la cual aumento al ajustar por hipertensión arterial y tabaquismo, a una RM de 1.86

La distribución de la localización del IAM fue consistente con lo reportado por otros autores como Isordia-Salas⁽²³⁾, en donde la cara inferior fue la más frecuente.

Una de las asociaciones del polimorfismo G894T del gen NOS3 ampliamente estudiadas es con el desarrollo de Hipertensión arterial.^(24, 25, 26) sin embargo en nuestro estudio los pacientes portadores de este polimorfismo solo obtuvieron un 18% de exceso de riesgo para presentar hipertensión, con una (RM 1.18 IC_{95%} 0.81-1.73), el número limitado de casos observados con hipertensión (187), puede explicar la falta de precisión en el estimador que se presenta con tendencia al riesgo.

Se observó una asociación del polimorfismo estudiado con la presencia de síndrome metabólico encontrándose un 71% de exceso de riesgo en los portadores del

polimorfismo G894T del gen NOS3 para presentar dicho síndrome con una (RM 1.71 IC_{95%} 1.12-2.62 p=0.014).

Nuestro estudio es el primero en describir las frecuencias genotípicas y alélicas del polimorfismo G894T del gen NOS3, así como su asociación con la ocurrencia de Infarto agudo de miocardio en población mexicana.

Esta población, caracterizada por un alto grado de mezclas raciales, constituye un grupo de gran interés para el estudio de los marcadores genéticos, por lo tanto es de suma importancia, que se sigan realizando este tipo de estudios, con tamaños de muestra más grandes, para dilucidar el papel que juegan estos marcadores en la etiopatogenia de las enfermedades cardiovasculares.

Una de las limitaciones fue que sólo se estudió el efecto de un polimorfismo por gen, lo que no excluye el papel de otros alelos polimórficos, que no están en desequilibrio de ligamiento.

El total de casos con presencia del polimorfismo G894T del gen NOS3 fue del 67(39.7%) y en los controles de 33 (22.8%), a quienes se les entregara dicho resultado por escrito, para que tengan conocimiento del riesgo inherente, y se intensifiquen las medidas preventivas y terapéuticas necesarias, a través de su Médico familiar.

15. CONCLUSIONES

Los Antecedentes Heredofamiliares de IAM, tabaquismo, consumo de cafeína, sedentarismo, síndrome metabólico fueron factores asociados a la ocurrencia de Infarto Agudo de Miocardio.

El Polimorfismo G984T del gen NOS3 está fuertemente asociado a la ocurrencia de Infarto Agudo de Miocardio en población mexicana, y es un factor de riesgo independiente de aparición de esta patología, al igual que los factores de riesgo tradicionales, por lo que identificar estos y otros factores podría ser útil en la prevención primaria.

16. BIBLIOGRAFÍA

1. Piédrola Gil Gonzalo. Medicina Preventiva y Salud Pública. Masson. 10º. Edición. 663-668
2. Velázquez-Monroy O y cols. Morbilidad y mortalidad de la enfermedad isquémica del corazón y cerebrovascular en México 2005. Arch Cardiol Mex 2007; 77: 31-39
3. Alegría E, Velasco A, Azcárate P, et al. Avances en la cardiopatía isquémica aguda y crónica. REV MED UNIV NAVARRA/VOL 49 (3), 2005, 16-30
4. Chávez-Domínguez R, Ramírez-Hernández JA, Casanova-Garcés JM. La cardiopatía coronaria en México y su importancia clínica, epidemiológica y preventiva. Arch Cardiol Mex 2003;73(2):105-114
5. Principios de Medicina Interna. Mc Graw Hill. 15a. Edición. 2002, 1134-1136
6. Massion PB, Feron O, Dessy C, Balligand JL. Nitric oxide and cardiac function: ten years after, and continuing. Circ Res. 2003; 93:388-98.
7. Barouch LA, Harrison RW, Skaf MW, Rosas GO, Cappola TP, Kobeissi ZA, et al. Nitric oxide regulates the heart by spatial confinement of nitric oxide synthase isoforms. Nature. 2002; 416:337-9.
8. Lluís-Ganella C, Lucasa G, Subirana I, Sentía M, Jiménez-Conde J, Marrugata J, et al. Efecto aditivo de diferentes variantes genéticas en el riesgo de cardiopatía isquémica. Rev Esp Cardiol. 2010;63(8):925-33
9. Rojas A, Ortiz R, Delgado I. Genética y medicina molecular en cardiología. Rev Esp Cardiol 2001;54:91-108
10. García Fuentes M, González-Lamuño D, Lozano MJ. Condicionantes genéticos del riesgo cardiovascular. An Esp Pediatr 1997;46:3-7
11. A. Chilosi, A. Battaglia, D. Brizzolara, P. Cipriani, L. Pfanner, and J. C. Carey, "Relationship between the G894T polymorphism (Glu 298 Asp variant) in endothelial nitric oxide synthase and nitric oxide-mediated endothelial function in human atherosclerosis" American Journal of Medical Genetics, vol. 100, no. 2, pp. 130–137, 2001

12. Andrikopoulos GK, Grammatopoulos DK, Tzeis SE, Zervou SI, Richter DJ, Zairis MN. Association of the 894G>T polymorphism in the endothelial nitric oxide synthase gene with risk of acute myocardial infarction. *BMC Medical Genetics* 2008, 9:43
13. Salimi S, Firoozrai M, Zand H, et al. Endothelial nitric oxide synthase gene Glu298Asp polymorphism in patients with coronary artery disease. *Ann Saudi Med* 2010 Jan-Feb; 30(1):33-7.
14. Mathew J, Narayanan P, Sundaram R, Jayaraman B, Dutta TK, Raman SK. Lack of association between Glu(298) asp polymorphism of endothelial nitric oxide synthase (eNOS) gene and coronary artery disease in Tamilian population. *Indian Heart J.* 2008 May-Jun;60(3):223-7.
15. Jaramillo PC, Lanás C, Lanás F, et al. Polymorphisms of the NOS3 gene in Southern Chilean subjects with coronary artery disease and controls. *Clin Chim Acta* 2010 Feb; 411(3-4) :258-62.
16. Park KW, You KH, Oh S, et al. Association of endothelial constitutive nitric oxide synthase gene polymorphism with acute coronary syndrome in Koreans. *Heart* 2004 Mar; 90(3) :282-5.
17. Cam SF, Sekuri C, Tengiz I, et al. The G894T polymorphism on endothelial nitric oxide synthase gene is associated with premature coronary artery disease in a Turkish population. *Thromb Res* 2005; 116(4) :287-92.
18. Ciruzzi MA, Schargrosky H, Pramparo P, Rosloznik J, Zylbersztejn H, et al. Edad avanzada y factores de riesgo para infarto agudo de miocardio. *Medicina (Buenos Aires)* 2002; 62: 535-543.
19. Hutton I, et al. Secondary prevention of coronary heart disease following myocardial infarction scottish Intercollegiate Guidelines Network SIGN Publication No 41. Edinburg: Royal college of physicians, 2000.
20. Ndumele Ch, Baer HJ, Shaykevic S, Lipsitz SR, Hicks LS. Cardiovascular Disease and Risk in Primary Care Settings in the United States. *Am J Cardiol* 2012;109:521–526

21. International HapMap Project. HapMap Genome Browser release #28. Disponible at: <http://www.hapmap.ncbi.nlm.nih.gov/cgi-per/gbrowse/hapmap28B36/>. Last Access February 15th, 2012.
22. Cam SF, et al. The G894T polymorphism on endothelial nitric oxide synthase gene is associated with premature coronary artery disease in a Turkish population. *Thromb Res* 2005; 116(4) :287-92.
23. Isordia-Salas I, Leñanos-Miranda A, Sainz IM, Reyes-Maldonado E, Borrayo-Sánchez G. Asociación entre el polimorfismo 4G/5G en el gen del inhibidor del activador del plasminógeno-1 (PAI-1) y el infarto agudo de miocardio con elevación del ST en pacientes jóvenes. *Rev Esp Cardiol*. 2009;62(4):365-72
24. Yan-yan L. Endothelial Nitric Oxide Synthase G894T Gene Polymorphism and Essential Hypertension in the Chinese Population: a Meta-Analysis Involving 11,248 Subjects. *Intern Med* 50: 2099-2106, 2011
25. Wang CJ, Zhao JB, Xu JL, Xiang ZL, Liang CW, Li J. Metaanalysis on the association of G894T polymorphism in endothelial nitric oxide synthase gene and essential hypertension in Chinese population. *Zhonghua Liu Xing Bing Xue Za Zhi* 30: 845-849,2009
26. Wang HG, Wang JL, Chang P, et al. Endothelial nitric oxide synthase gene polymorphisms and essential hypertension in Han Chinese. *Genet Mol Res* 9: 1896-1907, 2010.

Anexo 1. Carta de Consentimiento Informado

HOJA DE CONSENTIMIENTO INFORMADO

INSTITUTO MEXICANO DEL SEGURO SOCIAL HOSPITAL DE ESPECIALIDADES C.M.N. LA RAZA SERVICIO DE CARDIOLOGIA

México, DF a _____ del Mes de _____ de _____

Por medio de la presente acepto participar en el proyecto de investigación titulado **“Asociación del polimorfismo G894T del gen NOS3 asociado a la ocurrencia de Infarto Agudo de Miocardio en pacientes del Hospital de Especialidades “Dr. Antonio Fraga Mouret” CMN la Raza”** registrado en el comité local de investigación con el número R-2011-3501-37.

El objetivo de este estudio es Determinar la fuerza de asociación del polimorfismo G894T del gen NOS3 asociado a la ocurrencia de Infarto Agudo de Miocardio en pacientes del Hospital de Especialidades “Dr. Antonio Fraga Mouret” CMN la Raza”, en el período del 1º de Abril al 30 de Octubre del 2011.

Se me ha explicado que mi participación consistirá en aceptar la aplicación de un cuestionario semiestructurado y toma de muestra sanguínea para la determinación de Biometría Hemática, Química Sanguínea, Perfil de Lípidos y del Polimorfismo G894T del gen NOS3.

El investigador principal se ha comprometido a darme información oportuna sobre cualquier duda que le plantee acerca de los procedimientos que se llevarán a cabo, o cualquier otro asunto relacionado con la investigación y me ha informado que los riesgos en la toma de sangre puede causar molestias temporales o moretones en el sitio de punción y en algunas ocasiones puede haber desmayo, y que con mi participación en el estudio también le dará beneficios futuros a la sociedad en la medida que se encuentren cuales son los mejores factores predictivos para las enfermedades del corazón.

Entiendo que conservo el derecho de retirarme del estudio en cualquier momento en que lo considere conveniente, sin que ello afecte la atención médica que recibo del Instituto. Se me ha dado seguridad de que no se me identificará en las presentaciones o publicaciones que deriven de este estudio y de que los datos relacionados con mi privacidad serán manejados en forma confidencial.

También se ha comprometido a proporcionarme la información actualizada que se obtenga durante el estudio.

_____ Nombre y firma del paciente	_____ Domicilio del paciente
_____ Nombre y firma Testigo 1	_____ Teléfono
_____ Nombre y firma Testigo 2	_____ Teléfono
Dr. Jorge Escobedo de la Peña Nombre y firma del Investigador Principal	5541414273 Teléfono

Seris y Zaachila S/N Col. La Raza, CP 02990, Del. Azcapotzalco

Anexo 2. Cuestionario



INSTITUTO MEXICANO DEL SEGURO SOCIAL
DIRECCIÓN DE PRESTACIONES MÉDICAS
Coordinación de Vigilancia Epidemiológica y Apoyo a Contingencias



Este cuestionario tiene solo fines de investigación médica. La información solicitada es estrictamente confidencial.

FOLIO

CASO

CONTROL

I. FICHA DE IDENTIFICACIÓN

1.- Fecha <input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/> (dd mm aa)		
2.- Nombre del Paciente <input type="text"/>		
3.- No. de Afiliación <input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/>		
4.- Sexo <input type="checkbox"/> Femenino <input type="checkbox"/> Masculino	5.- Edad <input type="text"/> Años	6.- Fecha de Nacimiento <input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/>
7.- Estado Civil <input type="checkbox"/> Solter@ <input type="checkbox"/> Casad@ <input type="checkbox"/> Unión libre <input type="checkbox"/> Divorciad@ <input type="checkbox"/> Viud@ <input type="checkbox"/> Separad@		
8.- Domicilio <input type="text"/>		
9.- Teléfono <input type="text"/>		10.- Celular <input type="text"/>
11.- Consultorio <input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/>	12.- Turno <input type="checkbox"/> Matutino <input type="checkbox"/> Vespertino	13.- UMF <input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/>

II. OCUPACIÓN

1.- ¿Actualmente tiene alguna actividad laboral? Sí No

1. Hogar 2. Empleado 3. Obrero 4. Comerciante
5. Profesionista 6. Jubilado 7. Desempleado
8. Otro ¿Cuál?

III. NIVEL SOCIOECONÓMICO

1.- ¿Cuántos cuartos tiene en su vivienda, sin contar baños ni pasillos? 1 2 3 4 5 6 7

2.- ¿Cuenta con baño completo (con regadera y wc) en casa? Si No ¿Cuántos?

3.- ¿Cuenta con regadera funcionando en casa? Si No

4.- ¿Cuál es el total de focos que hay en casa?

5.- ¿De que material está construido el piso de su vivienda? Tierra Cemento

6.- ¿Cuenta con automóvil? (Excluyendo taxis)? Si No ¿Cuántos?

7.- ¿Tiene televisión a color en casa (Funcionando)? Si No ¿Cuántas?

8.- ¿Tiene computadora en casa? Si No ¿Cuántas?

9.- ¿Tiene estufa en casa (de gas o eléctrica)? Si No ¿Cuántos?

10.- ¿Cuál es la escolaridad del jefe de familia? 1. No estudió 2. Primaria incompleta 3. Primaria completa 4. Secundaria incompleta
5. Secundaria completa 6. Preparatoria incompleta 7. Preparatoria completa 8. Carrera técnica o comercial
9. Licenciatura incompleta 10. Licenciatura completa 11. Maestría/Doctorado

IV. PADECIMIENTO ACTUAL

1. Inicio	_	_	_	_	_	
	dd	mm	aa	Horas	Min	
2. ¿Sintió un dolor opresivo en el pecho al momento del inicio de la enfermedad?						<input type="checkbox"/> Sí <input type="checkbox"/> No
3. ¿Cuánto tiempo duró el dolor opresivo en el pecho?						_ _ Horas Min
4. ¿Sintió que le hacia falta el aire para respirar al inicio de la enfermedad?						<input type="checkbox"/> Sí <input type="checkbox"/> No
5. ¿Sintió sudor frío o deseos de evacuar al inicio de la enfermedad?						<input type="checkbox"/> Sí <input type="checkbox"/> No
6. ¿Perdió el conocimiento al inicio de la enfermedad?						<input type="checkbox"/> Sí <input type="checkbox"/> No
7. ¿Sintió que el corazón le latía más rápido de lo normal al inicio de la enfermedad?						<input type="checkbox"/> Sí <input type="checkbox"/> No
8. ¿Sintió nauseas al inicio de la enfermedad?						<input type="checkbox"/> Sí <input type="checkbox"/> No

V. ANTECEDENTES HEREDOFAMILIARES

(Señalar el número de parientes)	Ninguno	Padre	Madre	Hermanos	Abuelos Maternos	Abuelos Paternos
Infarto agudo de Miocardio	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	_	_	_
Diabetes Mellitus Tipo 2	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	_	_	_
Hipertensión Arterial Sistémica	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	_	_	_
Obesidad	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	_	_	_
Enfermedad Cerebrovascular	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	_	_	_
Cáncer	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	_	_	_
Otro _____	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	_	_	_

VI. APP HIPERTENSIÓN ARTERIAL

1. ¿Alguna vez le han diagnosticado presión alta? <input type="checkbox"/> Sí <input type="checkbox"/> No										
2. ¿A que edad se le diagnosticó la presión alta? _ años										
3. ¿A qué edad inició con los síntomas de la presión alta? _ años										
4. Actualmente ¿toma medicina para controlar la presión alta? <input type="checkbox"/> Sí <input type="checkbox"/> No										
5. Especifique ¿qué medicamento(s) toma para la presión alta?										
Medicamento	Dosis	mg	grs	UI	Lts/min	Veces	Por día	Por semana	Duración en días	Duración en meses
Captopril	_	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	_	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	_	_
Enalapril	_	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	_	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	_	_
Metoprolol	_	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	_	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	_	_
Propanolol	_	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	_	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	_	_
Nifedipino	_	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	_	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	_	_
Clortalidona	_	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	_	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	_	_
Hidroclorotiazida	_	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	_	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	_	_
Otro _____	_	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	_	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	_	_

VII. APP DIABETES MELLITUS TIPO 2 y DISLIPIDEMIA

1. ¿Alguna vez le han diagnosticado Diabetes Mellitus Tipo 2? Si No
2. ¿A qué edad se le diagnosticó la Diabetes Mellitus tipo 2? años
3. ¿Que tratamiento toma ? :

Medicamento	Dosis	mg	grs	UI	Lts/min	Veces	Por día	Por semana	Duración en días	Duración en meses
Glibenclamida	<input type="text"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="text"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="text"/>	<input type="text"/>
Metformina	<input type="text"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="text"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="text"/>	<input type="text"/>
Pioglitazona	<input type="text"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="text"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="text"/>	<input type="text"/>
Rosiglitazona	<input type="text"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="text"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="text"/>	<input type="text"/>
Acarbosa	<input type="text"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="text"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="text"/>	<input type="text"/>
Insulina										
Tipo _____	<input type="text"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="text"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="text"/>	<input type="text"/>
Otro _____	<input type="text"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="text"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="text"/>	<input type="text"/>

4. ¿Le han diagnosticado hipertrigliceridemia? Si No
5. ¿Toma tratamiento? Si No
Especifique : Benzafibrato Otro
6. ¿Le han diagnosticado hipercolesterolemia ? Si No
7. ¿Toma tratamiento? Si No
Especifique : Pravastatina Otro
8. ¿Su doctor le ha diagnosticado alguna complicación de la DM tipo 2? Si No
9. ¿Cuál de los siguientes? (marque las complicaciones)
- Neuropatía diabética Tiempo de evolución mm aa
Tratamiento :
- Retinopatía diabética Tiempo de evolución mm aa
Tratamiento : Fotocoagulación Otro
- Nefropatía diabética Tiempo de evolución mm aa
Tratamiento : Diálisis Peritoneal Otro
- Hemodiálisis

ANTECEDENTE DE IAM

- Si No 1. Hace _____ 2. Hace _____ 3. Hace _____

VIII. APP ANGINA DE PECHO

1. ¿Alguna vez le han diagnosticado Angina de Pecho? Si No Estable Inestable Prinzmetal

3. ¿A qué edad inició con los síntomas de la Angina de Pecho? años

4. Actualmente ¿toma medicina para controlar la enfermedad? Si No

5. Especifique ¿qué medicamento(s) toma para la Angina de Pecho?

Medicamento	Dosis	mg	grs	UI	Lts/min	Veces	Por día	Por semana	Duración en días	Duración en meses
_____	<input type="text"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="text"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="text"/>	<input type="text"/>
_____	<input type="text"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="text"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="text"/>	<input type="text"/>
_____	<input type="text"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="text"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="text"/>	<input type="text"/>
_____	<input type="text"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="text"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="text"/>	<input type="text"/>
_____	<input type="text"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="text"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="text"/>	<input type="text"/>

IX. APP ENFERMEDAD PULMONAR OBSTRUCTIVA CRÓNICA

1. ¿Alguna vez le han diagnosticado EPOC? Si No Bronquitis Crónica Enfisema Pulmonar
2. ¿A que edad se le diagnosticó la EPOC? años
3. ¿A qué edad inició con los síntomas de EPOC? años
4. Actualmente ¿toma medicina para controlar el EPOC? Si No
5. Especifique ¿qué medicamento(s) toma para el EPOC?

Medicamento	Dosis	mg	grs	UI	Lts/min	Veces	Por día	Por semana	Duración en días	Duración en meses
<input type="text"/>	<input type="text"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="text"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="text"/>	<input type="text"/>
<input type="text"/>	<input type="text"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="text"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="text"/>	<input type="text"/>
<input type="text"/>	<input type="text"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="text"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="text"/>	<input type="text"/>
<input type="text"/>	<input type="text"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="text"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="text"/>	<input type="text"/>
<input type="text"/>	<input type="text"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="text"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="text"/>	<input type="text"/>

X. APP INSUFICIENCIA CARDIACA

1. ¿Alguna vez le han diagnosticado Insuficiencia cardiaca? Si No
2. ¿A que edad se la diagnosticó? años
3. ¿A qué edad inició con los síntomas de Insuficiencia cardiaca? años
4. Actualmente ¿toma medicina para Esta enfermedad? Si No
5. Especifique ¿qué medicamento(s) toma?

Medicamento	Dosis	mg	grs	UI	Lts/min	Veces	Por día	Por semana	Duración en días	Duración en meses
<input type="text"/>	<input type="text"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="text"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="text"/>	<input type="text"/>
<input type="text"/>	<input type="text"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="text"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="text"/>	<input type="text"/>
<input type="text"/>	<input type="text"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="text"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="text"/>	<input type="text"/>
<input type="text"/>	<input type="text"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="text"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="text"/>	<input type="text"/>
<input type="text"/>	<input type="text"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="text"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="text"/>	<input type="text"/>

XI. APP ARRITMIA CARDIACA

1. ¿Alguna vez le han diagnosticado alguna arritmia cardiaca? Si No Cual
2. ¿A que edad se la diagnosticó? años
3. ¿A qué edad inició con los síntomas de esa arritmia? años
4. Actualmente ¿toma medicina para esta enfermedad? Si No
5. Especifique ¿qué medicamento(s) toma?

Medicamento	Dosis	mg	grs	UI	Lts/min	Veces	Por día	Por semana	Duración en días	Duración en meses
<input type="text"/>	<input type="text"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="text"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="text"/>	<input type="text"/>
<input type="text"/>	<input type="text"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="text"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="text"/>	<input type="text"/>
<input type="text"/>	<input type="text"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="text"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="text"/>	<input type="text"/>
<input type="text"/>	<input type="text"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="text"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="text"/>	<input type="text"/>
<input type="text"/>	<input type="text"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="text"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="text"/>	<input type="text"/>

XII. TABAQUISMO

1. ¿Ha fumado alguna vez en su vida? Si No *(pase al módulo siguiente)*
2. ¿Ha fumado más de 100 cigarrillos en su vida? Si No *(pase al módulo siguiente)*
3. ¿Fuma actualmente? Si No
4. ¿A que edad comenzó a fumar? Años
5. ¿Cuántos tiempo lleva fumando? Años
6. ¿Qué tipo de producto fuma usted ? Cigarro Puro Pipa
7. Si el tabaco que usted fuma es cigarro ¿es con filtro? Si No No sabe
8. ¿Cuántos cigarrillos consume al día?
9. ¿Se fuma completamente el cigarro? Si No
10. ¿Le da el golpe al cigarro? Si No

11. Para fumadores de más de 100 cigarrillos en su vida

Época	Veces al mes				Veces a la semana							Cantidad	Tiempo		
	1	2	3	4	1	2	3	4	5	6	7				
<20años	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	Cigarrillos	<input type="text"/> años
21-30años	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	Cigarrillos	<input type="text"/> años
31-40años	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	Cigarrillos	<input type="text"/> años
41-50años	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	Cigarrillos	<input type="text"/> años
51-60años	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	Cigarrillos	<input type="text"/> años
61-70años	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	Cigarrillos	<input type="text"/> años
>70años	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	Cigarrillos	<input type="text"/> años

Para ex-fumador

12. ¿A qué edad dejó de fumar? años

Tabaquismo pasivo

13. En su lugar de trabajo ¿hay fumadores? Si No
14. ¿Convive con personas fumadoras? Si No
15. ¿Desde hace cuánto tiempo? años
16. ¿Cuánto tiempo permanece cerca de la persona fumadora? horas

XIII. ALCOHOLISMO

1. ¿Ha ingerido alguna vez en su vida bebidas alcohólicas? 1. Si 2. No *(pase al módulo siguiente)*
2. ¿Ingiere bebidas alcohólicas actualmente? 1. Si 2. No
3. ¿A que edad comenzó a ingerir bebidas alcohólicas? años

4. Mencione la cantidad y frecuencia con las que consumía las siguientes bebidas alcohólicas...

BEBIDA ALCOHOLICA	< 10-20					21 a 30					31 a 40					41 a 50					51 a 60					61 y más															
	Cantidad en copas		Frecuencia			Cantidad en copas		Frecuencia			Cantidad en copas		Frecuencia			Cantidad en copas		Frecuencia			Cantidad en copas		Frecuencia			Cantidad en copas		Frecuencia													
	L	M	J	V	S	D	L	M	J	V	S	D	L	M	J	V	S	D	L	M	J	V	S	D	L	M	J	V	S	D	L	M	J	V	S	D	L	M	J	V	S
Cerveza																																									
Tequila																																									
Ron																																									
Brandy																																									
Pulque																																									
Vodka																																									
Otro																																									

5. ¿A qué edad dejó de tomar? años

XIV. CONSUMO DE CAFE

- ¿Ha tomado café alguna vez en su vida? 1. Si 2. No
- Actualmente ¿Toma café? 1. Si 2. No
- ¿A que edad comenzó a tomar café? años
- ¿Cuánto tiempo lleva tomando café? años

Consumo de café por tipo, cantidad y frecuencia

Tipo	Veces al mes				Veces a la semana							Cantidad	Tiempo
	1	2	3	4	1	2	3	4	5	6	7		
a) Café de grano	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="text"/>	<input type="text"/> años
b) Café soluble con cafeína	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="text"/>	<input type="text"/> años
c) Café soluble sin cafeína	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="text"/>	<input type="text"/> años
d) Té negro	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="text"/>	<input type="text"/> años
e) Té verde	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="text"/>	<input type="text"/> años
f) Chocolate	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="text"/>	<input type="text"/> años
g) Bebidas de cola	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="text"/>	<input type="text"/> años

Para ex-bebedores

- ¿A qué edad dejó de tomar café? años
- ¿Cuánto tiempo tomó café? años

Consumo previo de café por tipo, cantidad y frecuencia

Tipo	Veces al mes				Veces a la semana							Cantidad	Tiempo
	1	2	3	4	1	2	3	4	5	6	7		
a) Café de gran	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="text"/>	<input type="text"/> años
b) Café soluble con cafeína	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="text"/>	<input type="text"/> años
c) Café soluble sin cafeína	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="text"/>	<input type="text"/> años
d) Té negro	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="text"/>	<input type="text"/> años
e) Té verde	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="text"/>	<input type="text"/> años
f) Chocolate	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="text"/>	<input type="text"/> años
g) Bebidas de cola	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="text"/>	<input type="text"/> años

XV. ACTIVIDAD FÍSICA

	Días que la realiza							Min. Y Hrs. por Semana						Veces al mes			
	L	M	M	J	V	S	D	5-14	15-30	31-60	1-2 Hs	3-4 Hs	5-7 Hs	1	2	3	4

XVI. ANTECEDENTES MENSTRUALES

1. ¿Tiene ciclos de menstruación? 1. Si 2. No
2. En caso afirmativo: ¿Usted toma anticonceptivos hormonales? 1. Si 2. No
 Especifique de cual: 1. Combinados 2. Progestágenos
3. ¿Desde cuándo? (mm aa)
4. En caso negativo: ¿A qué edad se retiró su menstruación? años
5. ¿Toma terapia de reemplazo? 1. Si 2. No
 ¿Cuál?:
 1. Estradiol 2. Estrógenos conjugados 3. Norgestrel-etinilestradiol
 4. Noretisterona 5. Otro/especifique:
6. Dosis: mg/día
7. ¿Desde cuándo?: (mm aa)

XVII. SOMATOMETRÍA

Peso . kg Cintura cm/mm FC X Min
 Talla . m Cadera cm/mm FR X Min
 TA Sistólica mmHg TA Diastólica mmHg

XVIII. LABORATORIO

Hemoglobina <input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/> g/dl	Hematocrito <input type="text"/> <input type="text"/> %	Leucocitos <input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/> 10 ⁹ /ul
Plaquetas <input type="text"/> <input type="text"/> 10 ⁹ /ul	Colesterol Total <input type="text"/> <input type="text"/> mg/dl	HDL <input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/> mg/dl
LDL <input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/> mg/dl	Triglicéridos <input type="text"/> <input type="text"/> mg/dl	Glucosa <input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/> mg/dl
Urea <input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/> mg/dl	Creatinina <input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/> mg/dl	BUN <input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/> mg/ml
CPK <input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/> U/ml	CK-MB <input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/> U/ml	

XIX. RESULTADO DE ELECTROCARDIOGRAMA

Cara del corazón	Ant	Inf	Lat	VD	BRIHH <input type="checkbox"/>	BRDHH <input type="checkbox"/>	R Alta V1-V2 <input type="checkbox"/>
Elev ST (≥1mm)	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	BFA <input type="checkbox"/>	BFP <input type="checkbox"/>	TV/FV <input type="checkbox"/>
Dism ST (≥ 1mm)	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	Bloqueo AV Si <input type="checkbox"/> No <input type="checkbox"/>		
Q Significativa	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	1er Grado <input type="checkbox"/> 2do. Grado <input type="checkbox"/> 3er. Grado <input type="checkbox"/>		
T Isquémica	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>			

XX. SÍNDROME METABÓLICO

Glucosa en ayuno ≥ 100 mg/dl	<input type="checkbox"/>	Tensión arterial ≥ 130/85 mm/Hg ó en tratamiento para la hipertensión	<input type="checkbox"/>
Triglicéridos ≥ 150 mg/dl	<input type="checkbox"/>	Obesidad abdominal > 102 cm en hombres y > 88 cm en mujeres	<input type="checkbox"/>
Colesterol HDL bajo < 40 mg/dl en el hombre o < 50 mg/dl en la mujer	<input type="checkbox"/>		

XXI DIAGNÓSTICO DEL CONTROL

Dx _____ Tiempo de evolución _____

XXII POLIMORFISMO G894T DEL GEN NOS3

GG GT TT

ELABORO:
Dra. María Monserrat Díaz Calderón

Anexo 3. Método para extracción de ADN y Ensayo TaqMan® SNP Genotyping Assays

La identificación del polimorfismo se llevo a cabo según muestran los puntos siguientes:

- Extracción de 5-10 ml de sangre periférica.
- Separación del plasma de la muestra y la capa leucocitaria.
- Extracción de ADN.
- Cuantificación y medición de pureza del ADN.
- Preparación de geles para electroforesis de ADN.
- Cuantificación del ADN.
- Reacción en Cadena de polimerasa (PCR).
Ensayo TaqMan® SNP Genotyping Assays.

El método emplea dobles sondas marcadas con fluoróforos, llamadas “Sondas TaqMan”.

La reacción en cadena de la polimerasa (PCR por sus siglas en inglés *Polymerase Chain Reaction*) en tiempo real TaqMan, mide la acumulación de un producto, vía el fluoróforo, durante los estados exponenciales de PCR, más que en el punto final como en una PCR convencional.

El incremento exponencial del producto es usado para determinar el inicio de cada ciclo, es decir, el número de PCR completa un ciclo en cual se detecta un aumento exponencial significativo en fluorescencia, y cual se correlaciona directamente con el número de las copias de la plantilla de la DNA presentes en la reacción.

Se realiza en un termociclador de tiempo real, que permite la medida de la fluorescencia de las moléculas en los tubos de PCR. En PCR tiempo real TaqMan se agrega una sonda a la reacción (oligonucleótido), complementario a un segmento de 20-60 nucleótido, dentro de la plantilla de DNA y localizado entre las dos plantillas, con un reportero fluorescente o fluoróforo y un extintor, unidos de forma covalente a los extremos 5' – y 3' – de la sonda respectiva. La cercanía entre el fluoróforo y el extintor unidos a la sonda inhibe la fluorescencia del fluoróforo. Durante la PCR, la síntesis de DNA, se efectúa en dirección 5' a 3', lo que permite que la actividad de exonucleasa de la Taq-polimerasa, degrade esa porción de la sonda que ha reconocido la plantilla, lo que libera el fluoróforo de ella y rompe la proximidad cercana con el extintor, así, releva el efecto apagador del extintor y permite la fluorescencia del fluoróforo. Por lo tanto, la fluorescencia detectada por el termociclador en tiempo real de PCR, es directamente proporcional al fluoróforo liberado y la cantidad de la plantilla de DNA presente en la PCR.