



**INSTITUTO POLITÉCNICO NACIONAL
ESCUELA SUPERIOR DE MEDICINA
SECCIÓN DE ESTUDIOS DE POSGRADO E
INVESTIGACIÓN**

**“HAPLOTIPOS CD1d Y SU RELACION TOPOGRAFICA CON EL INFARTO
AGUDO DEL MIOCARDIO ANTERIOR”**

**TESIS QUE PARA OBTENER LA ESPECIALIDAD EN
URGENCIAS MÉDICO QUIRÚRGICAS**

PRESENTA:

CONSTANTINO RAMÍREZ GÓMEZ

DIRECTOR DE TESIS

ESP. ENRIQUE ELGUERO PINEDA

MÉXICO, D. F.

MARZO 2011.



INSTITUTO POLITÉCNICO NACIONAL SECRETARÍA DE INVESTIGACIÓN Y POSGRADO

ACTA DE REVISIÓN DE TESIS

En la Ciudad de México, D. F. siendo las 10:30 horas del día 01 del mes de febrero del 2011 se reunieron los miembros de la Comisión Revisora de la Tesis, designada por el Colegio de Profesores de Estudios de Posgrado e Investigación de la E. S. M. para examinar la tesis titulada:

“HAPLOTIPOS CD1d Y SU RELACIÓN TOPOGRÁFICA CON EL INFARTO AGUDO DEL MIOCARDIO ANTERIOR”

Presentada por la alumna:

Ramírez	Gómez	Constantino						
Apellido paterno	Apellido materno	Nombre(s)						
		A	0	8	0	9	2	1

Con registro:

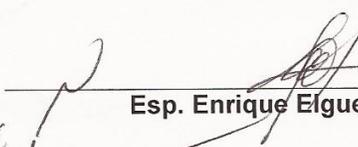
aspirante de:

Especialidad en Urgencias Médico Quirúrgicas

Después de intercambiar opiniones, los miembros de la Comisión manifestaron **APROBAR LA TESIS**, en virtud de que satisface los requisitos señalados por las disposiciones reglamentarias vigentes.

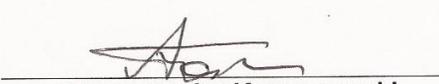
LA COMISIÓN REVISORA

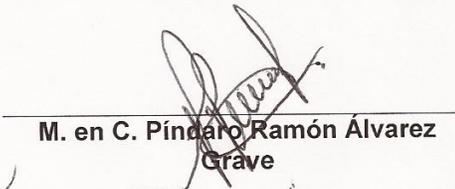
Director de tesis


Esp. Enrique Elguero Pineda


Dr. Eleazar Lara Padilla


M. en C. Evangelina Muñoz Soria


Dr. Alexandre Kormanovski
Kovsova


M. en C. Píndaro Ramón Álvarez
Grave

PRESIDENTE DEL COLEGIO DE PROFESORES


Dr. Eleazar Lara Padilla





INSTITUTO POLITÉCNICO NACIONAL
SECRETARÍA DE INVESTIGACIÓN Y POSGRADO

CARTA CESIÓN DE DERECHOS

En la Ciudad de México, D. F. el día 01 del mes febrero del año 2011, el que suscribe **Constantino Ramírez Gómez** alumno del Programa de Especialidad en Urgencias Médico Quirúrgicas con número de registro **A080921**, adscrito a la **Escuela Superior de Medicina**, manifiesta que es autor intelectual del presente trabajo de Tesis bajo la dirección del Esp. **Enrique Elguero Pineda** cede los derechos del trabajo intitulado **“HAPLOTIPOS CD1d Y SU RELACIÓN TOPOGRÁFICA CON EL INFARTO AGUDO DEL MIOCARDIO ANTERIOR”**, al Instituto Politécnico Nacional para su difusión, con fines académicos y de investigación.

Los usuarios de la información no deben reproducir el contenido textual, gráficas o datos del trabajo sin el permiso expreso del autor y/o director del trabajo. Este puede ser obtenido escribiendo a la siguiente dirección cramirezumq@yahoo.com.mx Si el permiso se otorga, el usuario deberá dar el agradecimiento correspondiente y citar la fuente del mismo.



Constantino Ramírez Gómez

INDICE

Glosario	1
Resumen	4
Summary	6
Introducción	8
Antecedentes	10
Justificación	20
Hipótesis	22
Objetivos	23
Material y métodos	24
Resultados	26
Discusión	32
Conclusiones	33
Bibliografía	34
Anexos	38

GLOSARIO

Angina Inestable. (AI) Es un tipo de dolor torácico agudo que aparece cuando el corazón no tiene oxígeno suficiente.

Angioplastia coronaria. Es una forma de tratamiento de obstrucciones de las arterias coronarias, consiste en la introducción de un catéter a lo largo de la arteria coronaria generalmente en la femoral, con un balón pequeño en la punta, el cual es inflado en el lugar de la obstrucción abriendo la arteria hasta un diámetro adecuado.

Arritmia. Es cualquier variación del ritmo cardiaco normal (ej.) .arritmia sinusal, latido prematuro, bloqueo cardiaco, fibrilación auricular, flutter auricular, taquicardia

Células endoteliales. Células que recubren las paredes internas de los vasos sanguíneos.

Electrocardiógrafo. Aparato para registrar electrocardiograma.

Electrocardiograma. Estudio en el cual se colocan electrodos cutáneos para mostrar la imagen eléctrica de las diferentes posiciones del corazón.

Haplotipo. Conjunto de alelos de múltiples loci que se transmiten de padres a hijos.

Infarto agudo del miocardio con elevación de Segmento ST. (IAMCEST)
Isquemia aguda del tejido cardiaco suficiente para provocar lesiones tisulares y en la que se da una elevación del segmento ST en electrocardiograma.

Infarto agudo del miocardio Sin elevación de segmento ST. (SCACEST)
Isquemia aguda del tejido cardiaco, suficiente para causar lesiones tisulares sin causar elevación del segmento ST en electrocardiograma.

Isquemia. Insuficiencia de flujo sanguíneo a un órgano, tan severo que altera su función en el corazón, la isquemia se acompaña con frecuencia de dolor precordial y disminución de la contracción.

Isquemia silente. Evidencia de isquemia miocárdica presente en el registro de ECG en ausencia de síntomas de isquemia.

Isquemia subendocárdica: (ISE) Condición en la que se observa desviación del segmento ST de un ECG lejos de los ventrículos y en el que solo la parte interna del miocardio está isquémica.

Infarto anterior: Infarto en la distribución de la arteria descendente anterior izquierda (DAI) que afecta primariamente los sectores mediales y apicales del cuadrante anteroseptal del ventrículo izquierdo.

Infarto apical: Infarto en la distribución de cualquiera de las arterias coronarias principales que afecta primariamente los sectores apicales de los cuadrantes posterolaterales e inferior del ventrículo izquierdo.

Infarto inferior: Es un infarto en la distribución de la arteria coronaria descendente posterior afectando primariamente los sectores basales y mediales del cuadrante inferior del ventrículo izquierdo, pero que a menudo se extiende hacia el área posterior del ventrículo derecho.

Infarto lateral: Infarto en la distribución de la arteria coronaria diagonal o marginal que afecta primariamente los sectores basal y medial del cuadrante antero superior del ventrículo izquierdo.

Infarto posterior: Infarto en la distribución de la circunfleja que afecta primariamente los sectores basales y mediales del cuadrante posterolateral del ventrículo izquierdo.

Lesión epicárdica: Isquemia transmural o irritación pericárdica que causa una desviación de los segmentos ST del ECG.

Necrosis. Muerte de un tejido, denominado infarto cuando esta causado por el aporte insuficiente de oxígeno a través de la circulación.

Polimorfismo. Posibles variantes en posiciones concretas del genoma.

Placas. Acumulación localizada de colesterol, material graso y, algunas veces calcio, que está en los vasos sanguíneos, las placas de aterosclerosis están en casi todas las personas pero es mas frecuente en quienes fuman y obesos.

Síndrome coronario agudo: (SICA) Se trata de un término genérico utilizado para nombrar a cualquier grupo de síntomas clínicos compatibles con la isquemia aguda de miocardio (dolor torácico debido al aporte insuficiente de sangre al músculo del corazón que da lugar a una cardiopatía coronaria) abarca a todo el espectro de patología clínica desde angina a scacest y scasest.

SNP. Single Nucleotide Polymorphism.

RESUMEN

Introducción: La cardiopatía isquémica por aterosclerosis coronaria es la causa principal de mortalidad en la población adulta mayor de 20 años de edad en México. Las consecuencias de ésta entidad son devastadoras, es una causa de invalidez y deterioro de la clase funcional de los sobrevivientes.

En el país la segunda causa de muerte es la cardiopatía isquémica, donde cerca del 80% ocurre en mayores de 60 años, 20% después de los 85 años y de estos un 15% y 30% mueren en los 30 días siguientes. La cardiopatía isquémica continua siendo la principal causa individual de muerte y estimaciones indican que será la principal causa de muerte en el mundo en el año 2020.

Los polimorfismos genéticos están siendo considerados como los nuevos factores de riesgo para la aterosclerosis coronaria, la hipertensión arterial, el tabaquismo y la diabetes. Recientemente las células NKT, un subtipo especializado de linfocitos T que reconocen antígenos glucolípidos por proteínas CD1, ha sido reportada como aceleradora de la aterosclerosis.

Las proteínas CD1d han sido identificadas en las placas ateroscleróticas y su expresión ha sido localizada en áreas de infiltración de linfocitos T, sugiriendo una asociación funcional entre la molécula CD1d, presentadora de antígeno lipídico y las células NKT en las lesiones.

Objetivo: En el presente trabajo el objetivo principal fue establecer la relación topográfica del infarto agudo del miocardio anterior con los Haplotipos CD1d.

Material y Método: Se realizó un estudio prospectivo clínico, observacional, descriptivo en el servicio de urgencias adultos del hospital Regional Lic. Adolfo López Mateos de ISSSTE, en un periodo comprendido de enero del 2009 a diciembre del 2010, donde se incluyeron a 121 pacientes del sexo masculino y femenino mayores de 35 años de edad, que presentaron infarto agudo del miocardio, a los cuales se les sometió a un estudio para la identificación del haplotipo CD1d.

Resultados: En este estudio se encontró una población de 121 pacientes con infarto agudo al miocardio, con un promedio de edad (61.5), y con una relación de género del 46% en mujeres y 54% en hombres, el total de la población infartada fueron 45 pacientes (37%) con los haplotipos Hap1/Hap2, en donde el área infartada más frecuente es la cara anterior en un (44%), la Hipercolesterolemia en 56% e hipertrigliceridemia en 66% de los casos.

Conclusiones: Se concluyó que se encuentra asociación entre el infarto agudo del miocardio anterior y el haplotipo Cd1d (asociación Hap1/Hap2).

PALABRAS CLAVE:

Haplotipo, infarto agudo del miocardio.

SUMMARY

Introduction: Ischemic heart disease by coronary atherosclerosis is the leading cause of death in adults over 20 years of age in Mexico. The consequences of this entity are devastating, is a cause of disability and impaired functional class of survivors.

In the country the second leading cause of death is ischemic heart disease, where nearly 80% occur in patients over 60 years, 20% after 85 years and of these a 15% and 30% die within 30 days. Ischemic heart disease remains the single largest cause of death and estimates suggest it will be the leading cause of death worldwide in 2020.

Genetic polymorphisms are being considered as new risk factors for coronary atherosclerosis, hypertension, smoking and diabetes. Recently, NKT cells, a specialized subtype of T lymphocytes that recognize glycolipid antigens by CD1 proteins has been reported as accelerating atherosclerosis.

CD1d proteins have been identified in atherosclerotic plaques and its expression has been localized in areas of infiltration of T lymphocytes, suggesting a functional association between molecule CD1d, antigen-presenting lipid and NKT cells in the lesions.

Objective: In this paper the main objective was to establish the topographical relationship of anterior myocardial infarction with CD1d haplotypes.

Material and Methods: A prospective clinical study, observational and descriptive in the adult emergency department Regional Hospital Adolfo López Mateos ISSSTE, in a period January 2009 to December 2010, which included 121 patients male and female over 35 years of age who had acute myocardial infarction, in which they were subjected to a study to identify the haplotype CD1d.

Results: This study found a population of 121 patients with acute myocardial infarction, with a mean age (61.5), and a gender ratio of 46% in women and 54% in men, the total population were infarcted 45 patients (37%) with the haplotypes

Hap1/Hap2, where the infarcted area is the most common anterior face (44%), hypercholesterolemia in 56% and hypertriglyceridemia in 66% of cases.

Conclusions: We concluded that there is an association between acute anterior myocardial infarction and haplotype CD1d (association Hap1/Hap2).

KEY WORDS: Haplotype, acute myocardial infarction.

INTRODUCCIÓN

La cardiopatía isquémica por aterosclerosis coronaria es la causa principal de mortalidad en la población adulta mayor de 20 años de edad en México (1). Las consecuencias de ésta entidad son devastadoras, es una causa de invalidez y deterioro de la clase funcional de los sobrevivientes. El Registro Nacional de Síndromes isquémicos Coronarios Agudos (RENASICA), realizado en la República Mexicana, reporta una mortalidad durante las primeras 24 horas de haber ingresado al hospital, el 4.8% en pacientes con infarto agudo del miocardio con elevación del segmento ST y en RENASICA II reporta una mortalidad global del 7% (2).

En el país la segunda causa de muerte es la cardiopatía isquémica, donde cerca del 80% ocurre en mayores de 60 años, 20% después de los 85 años y de estos un 15% y 30% mueren en los 30 días siguientes (4). La cardiopatía isquémica continua siendo la principal causa individual de muerte y estimaciones indican que será la principal causa de muerte en el mundo en el año 2020.

De acuerdo con diferentes investigaciones, se ha determinado que la aterosclerosis es una enfermedad inflamatoria, en donde los mecanismos inmunes interactúan con los factores de riesgo metabólicos, para iniciar, propagar y activar las lesiones en la red arterial.

Es ahora evidente que las células inmunes dominan los estados iniciales de las lesiones arterioescleróticas, sus mecanismos efectores aceleran a su vez la progresión de las lesiones y la activación de la inflamación puede inducir a síndromes agudos coronarios.

La cardiopatía isquémica es la entidad clínico-patológica resultante de la disminución del aporte de oxígeno al miocardio. En la mayoría de los casos es resultado de una obstrucción anatómica del flujo coronario aunque existen varias enfermedades que pueden afectar la circulación coronaria, el principal factor condicionante de dicha obstrucción es la enfermedad aterosclerótica de las arterias coronarias, la cual es una enfermedad progresiva que puede manifestarse en forma súbita, dando origen a los actualmente denominados síndromes coronarios agudos, esto es debido a una

disminución de flujo sanguíneo, secundario a la obstrucción por placas aterosclerótica (5).

A partir del descubrimiento de las moléculas de histocompatibilidad y su papel como elementos de restricción de la respuesta inmune, los estudios de asociación de estos genes y diversas enfermedades han cobrado gran interés, la aterosclerosis es una enfermedad inflamatoria, es más que la acumulación de lípidos en la pared arterial. Sus lesiones abarcan una serie de respuestas celulares y moleculares específicas, las cuales aparecen desde etapas iniciales de la enfermedad. La intensidad y persistencia de la respuesta inflamatoria podría estar determinada genéticamente (14).

Los polimorfismos genéticos están siendo considerados como los nuevos factores de riesgo para la aterosclerosis coronaria, la hipertensión arterial y el tabaquismo se ha encontrado en varios genes y polimorfismo MHC asociados (14).

Las proteínas CD1 que presentan antígeno lipídico a las células NKT han sido identificadas en las placas ateroscleróticas en humanos. La expresión CD1 está localizada en áreas de infiltración de células T, sugiriendo una asociación funcional entre antígeno CD1 en células presentadoras y células T en la lesión. Además, las células esponjosas generadas in vivo con lipoproteínas de baja densidad (LDL) oxidadas y acetiladas, pueden inducir una respuesta proliferativa en líneas celulares NKT exclusivas de CD1 (17).

Sin embargo, no se ha estudiado la relación topográfica entre los haplotipos CD1d con el infarto agudo del miocardio en población atendida en el Hospital Regional Lic. Adolfo López Mateos del ISSSTE. Por lo que el propósito de este estudio fue investigar dicha relación en el periodo comprendido de enero del 2009 a diciembre del 2010.

ANTECEDENTES

La cardiopatía isquémica por aterosclerosis coronaria es la causa principal de mortalidad en la población adulta mayor de 20 años de edad en México (1). Las consecuencias de esta entidad son devastadoras, es una causa de invalidez y deterioro de la clase funcional de los sobrevivientes. El Registro Nacional de Síndromes isquémicos Coronarios Agudos (RENASICA), realizado en la República Mexicana, reporta una mortalidad durante las primeras 24 horas de haber ingresado al hospital del 4.8% en pacientes con infarto agudo del miocardio con elevación del segmento ST y en RENASICA II reporta una mortalidad global del 7% (2).

La enfermedad arterial coronaria es la principal causa de muerte en el mundo. En Estados Unidos afecta a más de 13 millones de personas y un adulto muere cada minuto en ese país (3). En 2007 el Instituto Nacional de Estadística Geografía Informática informó como primera causa de muerte la enfermedad arterial coronaria, con un 16.9% del total de las defunciones en ese año (4).

El infarto agudo del miocardio es definido como la muerte de células miocárdica debido a una isquemia prolongada, y es resultado de una interrupción aguda del flujo sanguíneo cardiaco. De 90 a 95% de los infartos transmurales, interrupción aguda del flujo sanguíneo, se debe a una trombosis coronaria superimpuesta a una disrupción de una placa aterosclerótica (4). Después de un infarto, la muerte celular no es inmediata, pero toma un tiempo finito para su desarrollo, la necrosis completa de todas las células miocárdica en riesgo toma al menos entre 4 a 6 horas (5).

El infarto no reconocido tiene una alta frecuencia, entre el 22 al 44% con una mortalidad alta, de casi 10%, comparado con los de diagnóstico temprano (6).

En el RENASICA I y en el II, los pacientes con SICA fueron con más frecuencia, mayores de 60 años, del sexo masculino, por lo menos con un factor mayor de riesgo para aterosclerosis y la cara más frecuentemente afectada fue la anterior del ventrículo izquierdo (2-7). Aunque en otros estudios la cara inferior fue la más frecuente (8) aparentemente la presencia de infarto en la cara inferior es menos grave que en la cara anterior (9).

En México, una de cada nueve muertes es consecuencia de alguna de las afecciones isquémicas del corazón, las cuales, en su conjunto, constituyen la segunda causa de muerte en el país (4). En los países desarrollados es responsable de 16.7 millones de muertes, en todo el mundo, destacada la enfermedad isquémica del corazón y la enfermedad cerebro vascular, en conjunto causan el 60% de la mortalidad cardiovascular, originando altos índices de incapacidad laboral y costos en la atención médica (10).

México es un país que recauda menos por impuestos, comparado con el gasto público en atención médica directa. Se estima que la recaudación por impuestos (IEPS) en 2008 fue de \$ 25 mil millones de pesos, mientras los costos de atención médica son de \$ 45 mil millones (9).

Los costos anuales de atención médica atribuibles al consumo en las instituciones de salud Pública del país fueron de \$ 560 millones de pesos en (INER, INCAR, INNN, INCAN). \$ 70 millones de pérdidas de productividad en el IMSS (9).

Los tres principales factores de riesgo para el desarrollo de la aterosclerosis coronaria, inclusive en la población joven (entre 18 y 39 años de edad) son la hipertensión arterial, hipocolesterolemia y el tabaquismo, otros factores asociados son la obesidad, diabetes mellitus, hipertrigliceridemia, la disminución de los niveles de HDL (hipoalfalipoproteinemia primaria). La ausencia de los factores de riesgo tradicionalmente asociados con aterosclerosis coronaria ha llevado a la búsqueda e identificación de nuevos factores predictores de cardiopatía isquémica (11).

HIPERTENSIÓN ARTERIAL

La elevación de la presión arterial en forma sostenida se conoce como, hipertensión arterial sistémica, aunque es una enfermedad de causa desconocida, sabemos que en su génesis intervienen múltiples factores incluyendo: agentes vaso activos derivados del endotelio, el sistema renina-angiotensina-aldosterona, la resistencia a la insulina entre otros (12).

HIPERCOLESTEROLEMIA

Se ha demostrado que los niveles altos de colesterol se asocian con una mayor incidencia de eventos cardiovasculares, las cifras de colesterol que se han considerado como normales han variado y actualmente se aceptan cifras de colesterol total 240 mg/dl en pacientes sin factores de riesgo coronario y de 200 mg/dl en aquellos con algún factor de riesgo coronario. Por arriba de estos valores el riesgo de presentar un evento coronario aumenta notablemente, los niveles de colesterol y de lipoproteínas de alta densidad deben mantenerse altos y las lipoproteínas de baja densidad deben mantenerse bajos (13).

LIPOPROTEINAS (A)

Se trata de una lipoproteína sérica muy parecida a las LDL pero que contiene además una apolipoproteína (Apoa), molécula con estructura muy similar a la del plasminógeno, por lo que se argumenta que puede interferir con la plasmina e impedir así la fibrinólisis. Además, la lipoproteína (a), favorece la proliferación y migración de células de músculo liso, aumenta la producción de inhibidor del plasminógeno (PAI-1) y es capaz de sufrir el mismo proceso de oxidación que las LDL y formar células espumosas. Los niveles elevados de lipoproteínas (a) en forma conjunta con niveles elevados de LDL incrementan el riesgo de eventos coronarios (14).

DIABETES MELLITUS.

La diabetes mellitus se asocia con un riesgo aumentado de aterosclerosis coronaria. Es una enfermedad metabólica con repercusión en varios órganos y tejidos, entre ellos, y en forma importante, se encuentra el sistema vascular. Condiciona una enfermedad de grandes y pequeños vasos. Las arterias coronarias no se salvan del daño generalizado producido por la diabetes, Favorece en forma importante la aterosclerosis coronaria (15-16).

TABAQUISMO.

El tabaquismo es un importante factor de riesgo cardiovascular con mecanismo, no se ha definido con precisión, aunque se ha propuesto que las alteraciones del balance entre síntesis y degradación de la matriz extracelular. El tabaquismo causa un 11% de toda la mortalidad cardiovascular. El consumo de tabaco incrementa independientemente el riesgo de enfermedad aterosclerótica coronaria, cerebrovascular y periférica (16).

Se sabe que el tabaquismo favorece la aparición y progresión de aterosclerosis, éste fenómeno es muy marcado a nivel coronario y por ello la incidencia de eventos coronarios agudos aumenta en los sujetos que fuman. Existe una relación dosis-efecto, de manera tal que a mayor número de cigarrillos que se consumen por día, mayor será la incidencia de dichos eventos (17-18).

FISIOPATOLOGÍA

Actualmente sabemos que la aterosclerosis es un proceso multifactorial que ocurre en múltiples lechos arteriales, incluyendo el coronario, el sistémico y el cerebral, de manera general podemos decir que intervienen los siguientes factores en la génesis y posterior desarrollo de la placa aterosclerótica: 1) un agente agresor sobre el endotelio, 2) el acumulo de macrófagos en la íntima, 3) la proliferación de células de musculo liso de la capa media y su posterior desplazamiento hacia la íntima, 4) el acumulo de lípidos en los macrófagos y células del musculo liso, 5) la formación de una matriz extracelular de colágena, fibras elásticas y proteoglicanos por las células de músculo liso y 6) el depósito extracelular de lípidos (19-20)

LESIÓN ENDOTELIAL.

La teoría mas aceptada para explicar el inicio del proceso aterosclerótico es la respuesta al daño sobre las células endoteliales ya sea mecánico como la hipertensión arterial sistémica o metabólico como el aumento de proteínas de baja densidad circulantes, provoca: 1) Adhesión de monocitos en el sitio dañado, 2) producción de factores de crecimiento derivados del endotelio (factor de crecimiento

derivado de plaquetas) los monocitos se internan en la íntima y se transforman en macrófagos productores de un gran número de factores de crecimiento y 3) Finalmente se produce disrupción endotelial ya sea por el daño directo o daño producido por los propios macrófagos. Se pueden adherir plaquetas que son productoras de factores de crecimiento, todos estos factores de crecimiento inducen: 1) La proliferación de células de músculo liso de la capa media y 2) Su posterior desplazamiento hacia la capa íntima (9-21).

Se han descrito tres tipos de daño al endotelio, tipo I: cuando no se produce denudación endotelial, solo existe disfunción endotelial, tipo II: cuando se produce denudación endotelial con lesión en la íntima (sin rebasar la lámina limitante externa) y tipo III: cuando la lesión llega hasta la capa media, Conforme más agresiva es la lesión, mayor es la probabilidad de que induzca a: a) adherencia de plaquetas y por ende, trombosis, y b) proliferación de células de músculo liso.

La denudación del endotelio vascular permite la adhesión de leucocitos (principalmente monocitos) sobre el mismo, al penetrar en la íntima los monocitos se transforman en macrófagos, células con gran capacidad generadora de factores de crecimiento, responsables de la subsecuente proliferación de células de músculo liso de la capa media (11). Los macrófagos tienen receptores para lipoproteínas de baja densidad oxidadas (LDL-ox) y son capaces de acumularla en gran cantidad, convirtiéndose así en células espumosas llenas de LDL-ox.

Los factores de crecimiento producidos por los macrófagos o por el propio endotelio son capaces de inducir la proliferación de las células de músculo liso de la media, las cuales, sufren además un proceso de cito diferenciación transformándose de células predominantemente contráctiles a células predominantemente sintetizadoras, mismas que posteriormente migran hacia la íntima para incorporarse a la placa aterosclerótica donde son capaces de acumular LDL-ox en gran cantidad y convertirse también en células espumosas.(22)

Las células endoteliales gracias a sus receptores de membrana, capturan a las LDL para después oxidarlas en su interior (LDL-ox). Estas LDL-ox pasan a la íntima,

donde son capturadas por los macrófagos los cuales en su intento de limpiar la íntima se llenan de LDL-ox produciéndose las llamadas células espumosas. Las LDL también pueden ser capturadas por células de músculo liso y éstas también pueden convertirse en células espumosas. Cuando estas células no son capaces de limpiar la íntima, el colesterol también se acumula en el espacio extracelular.

La formación de placas ateroscleróticas se clasifican en etapas: I) caracterizada por la presencia de macrófagos o células espumosas en la íntima, II) Cuando se agregan células de músculo liso llenas de lípidos e inicia el depósito extracelular de lípidos, III) se forman acumulo de lípidos en la matriz extracelular, IV) se forma un acumulo único de lípidos extracelulares y V) cuando aparece la coraza fibrosa, de esta manera los primeros cuatro estadios corresponden a la denominada estría grasa y el último estadio a la placa fibrosa (23).

FACTORES DE INFLAMACIÓN

El aumento de la actividad inflamatoria es uno de los mayores responsables del desarrollo y la progresión de la aterosclerosis y de la disfunción endotelial en la enfermedad cardiovascular. Los eventos iniciales en el desarrollo de una lesión aterosclerótica involucrada a la quimiotaxis, la adhesión y trans migración de monocitos al endotelio vascular. La siguiente transformación de monocitos en leucocitos con acumulación intracelular progresiva de lípidos da como resultado células esponjosas y estría grasa, la primera manifestación visible de la aterosclerosis en la luz vascular. El reclutamiento de células inflamatorias y la proliferación de células musculares eventualmente producen una placa aterosclerótica madura con su capa fibrosa. El adelgazamiento progresivo de la capsula lleva a la ruptura con la exposición de material protrombótico en la luz vascular con la consecuente formación del coágulo, cada paso de este proceso es mediado y acelerado por la inflamación (24)

MOLÉCULAS DE ADHESIÓN CELULAR

El ICAM-1 y la molécula 1 de adhesión vascular (VCAM-1) son los miembros de esta clase de moléculas que parecen estar más implicadas en la génesis de la placa aterosclerótica. Junto con las selectinas, el ICAM-1 y la VCAM-1 regulan la adhesión de macrófagos y células endoteliales que siguen a la activación de citoquinas inflamatorias, tales como: IL-1, TNF- α y el interferón- γ . Una vez activado, las células endoteliales perpetúan la cascada inflamatoria al producir IL-6 y proteína 1 quimiotáctica de monocitos (MCP-1), entre otros. Se ha probado que las estatinas inhiben la expresión del ICAM-1 en macrófagos, una propiedad que se cree contribuye a sus efectos antiinflamatorios (13).

Las LDL difunden pasivamente a través de las uniones estrechas de las células endoteliales y son retenidas en el espacio subendotelial mediante interacciones entre la apolipoproteína B (apo B) y las descargas negativas del grupo sulfato de la matriz de proteoglicano. La retención de las LDL en la íntima (del subendotelio vascular) da como resultado la acumulación de las LDL, lo que provoca su oxidación por radicales libres (12). La oxidación da lugar a la producción de hidroperóxidos, lipofosfolípidos y compuestos carbonilo (14-15).

CELULAS NKT

Las células asesinas naturales o comúnmente denominadas células NK (del inglés natural Killer cells) pertenecen al linaje linfoide, pero a diferencia de los linfocitos T no expresan CD3 en la membrana celular y no sufren el proceso de selección a nivel del timo. Esta población es importante en la respuesta celular de la inmunidad innata. Estas células tienen la capacidad de predecir lisis en células tumorales y células infectadas con virus o parásitos intracelulares a través de mecanismos citotóxicos mediados por moléculas preformadas como la perforina y fragmentinas (22). Igualmente, tienen la capacidad de secretar citocinas como interferones tipos I y II. Las células NK carecen del receptor de linfocitos T (RCT) o de receptor de linfocitos B (RCB), además no tienen marcadores de linaje linfoide T o B. Los linfocitos NK expresan la molécula CD16 o receptor para la fracción cristalizante (FC) de las

inmunoglobulinas (FC y RIIIa) y el CD56 o marcador de adhesión celular neuronal (NCAM), los cuales son utilizados para su detección por citometría de flujo. Existe un grupo de células NK que se caracterizan por la presencia de marcadores típicos de linfocito T como CD3 y RCT, pero con un polimorfismo restringido de la región variable del RCT. Esta población celular es conocida como células NKT y presentan algunas características y funciones diferentes a las células NK o los linfocitos T. Las células NK cumplen su función de vigilancia inmune por medio de una serie de receptores específicos conocidos como NKR (natural killer receptors) (16). En humanos, los más estudiados son el CD94 y la familia de la molécula NKG2. Estos receptores reconocen moléculas de clase I del complejo mayor de histocompatibilidad (CMH), en la superficie de las células. La ausencia o baja expresión del CMH de clase I, inicia una serie de eventos de activación de células NK que terminan con la lisis de la célula blanco. Los valores de células NK se pueden encontrar alterados en diversas condiciones fisiológicas como el ejercicio, embarazo y patológicas como abortos espontáneos, infección por VIH, tumores, entre otras condiciones.

Evidencia acumulada indica que la aterosclerosis es una condición inflamatoria progresiva en la cual mecanismos innatos y adaptativos juegan un papel clave en la formación de placas. Recientemente las células NKT, un subtipo especializado de linfocitos T que reconocen antígenos glucolípidos presentados por la no polimórfica proteína CD1, ha sido reportada como aceleradora de aterosclerosis (4-11-25).

Las proteínas CD1 que presentan antígeno lipídico a las células NKT han sido identificadas en las placas ateroscleróticas en humanos. La expresión CD1 está localizada en áreas de infiltración de células T, sugiriendo una asociación funcional entre antígeno CD1 en células presentadoras y células T en la lesión. Además, las células esponjosas generadas *in vivo* con lipoproteínas de baja densidad (LDL) oxidadas y acetiladas, pueden inducir una respuesta proliferativa en líneas celulares NKT exclusivas de CD1 (25).

La aterosclerosis es una enfermedad inflamatoria vascular que ahora es conocida por incluir componentes de ambos sistemas inmunes, el innato y el adquirido. Los estudios apuntaron a definir el papel de distintas poblaciones de linfocitos en el desarrollo de aterosclerosis han indicado que las células NK y T ayudadoras (Th1) como proaterogénicas (interferón γ , e interleucina 6), mientras que las células Th2 y células B son antiaterogénicas (Th2 e IL 10). Estos descubrimientos son fuertemente apoyados por investigación que ha encontrado citocinas relacionadas (26).

La activación de la NKT mediante el reconocimiento antigénico en un contexto de la molécula CD1d puede ser importante contribuyente de la patogénesis de la aterosclerosis, sin embargo aun no se conocen los antígenos naturales que activan las NKT durante este proceso (27). Las proteínas CD1d han sido identificadas en las placas ateroscleróticas y su expresión ha sido localizada en áreas de infiltración de linfocitos T, sugiriendo una asociación funcional entre la molécula CD1d, presentadora de antígeno lipídico y las células NKT en las lesiones (28).

Factores genéticos asociados a la aterosclerosis y su distribución étnica de los haplotipos CD1d. la aterosclerosis es una patología causada por la alteración de los factores de riesgo con múltiples genes predisponentes. Los polimorfismos alélicos o las variaciones de los distintos genes que promueven el riesgo de aterosclerosis frecuentemente ocurren en la población general, pero solo la interacción con el ambiente llevará al desarrollo de este trastorno. Es decir, los genes contribuyen al desarrollo y progresión de la aterosclerosis junto con los factores de riesgo y el estilo de vida.

Así que, aunque la detección de genes asociados con la aterosclerosis podría permitir intervenciones tempranas en individuos genéticamente susceptibles, aún se requiere de estudios poblacionales a gran escala para obtener más información de las interacciones genes-ambiente en la progresión de la aterosclerosis.(29).

En un estudio realizado a cuatro grupos étnicos distintos, mediante secuenciación de las regiones de ADN, reveló diferencias significativas en cuanto a la expresión del CD1d entre ellos, encontrando tres tipos distintos de haplotipos distribuidos con

marcada tendencia en los grupos oriental y afroamericano, de la siguiente manera, el haplotipo 1 fue significativamente mas alto en afroamericanos que los otros tres grupos y el haplotipo 3 fue mas elevado en el grupo oriental.

El descubrimiento de estos tres haplotipos provee de un marcador genético para el CD1d y facilita el estudio del rol funcional de las variaciones genéticas en su expresión y regulación (30). En este estudio no se incluyo población latinoamericana.

Han surgido evidencia de que los Haplotipos son más relevantes clínicamente que los simples genotipos del SNP, debido a que el Haplotipo puede reflejar la presencia de sitios de mutaciones adicionales no identificadas. Que pueden estar relacionadas con la enfermedad.

La farmacogenómica facilita la identificación de biomarcadores a optimizar la selección de medicamentos, dosis y duración del tratamiento y evitar reacciones adversas. Además puede proporcionar nuevos conocimientos sobre los mecanismos de acción del fármaco y como resultado puede contribuir al desarrollo de nuevas terapéuticas .El polimorfismo genético también desempeña un papel importante en la variación en la terapia.

JUSTIFICACIÓN

La enfermedad cardiovascular no es únicamente importante en términos de mortalidad, sino que también constituye la primera causa de enfermedad de tipo discapacitante alrededor del mundo, lo que se traduce en un costo económico muy elevado.

México es un país que recauda menos por impuestos comparado con el gasto público en atención médica directa. Se estima que la recaudación por impuestos (IEPS) en 2008 fue de \$ 25 mil millones de pesos, mientras los costos de atención médica son de \$ 45 mil millones

Los costos anuales de atención médica atribuibles al consumo en las instituciones de salud Pública del país fueron \$ 560 millones de pesos en (INER, INCAR, INNN, INCAN). \$ 70 millones de pérdidas de productividad en el IMSS.

La significancia clínica de la arterioesclerosis y la relación de este proceso con enfermedades coronaria y la determinación de factores genéticos como el haplotipo CD1d así como la morbi-mortalidad producida como consecuencia de este proceso; obliga a la población perteneciente al área de la salud a revisar y entender la enfermedad cardiovascular, con el fin de considerar nuevas estrategias en el campo de diagnóstico temprano, con el objetivo de revertir las lesiones arterioescleróticas iniciales; así como el desarrollo de nuevos mecanismos de prevención y tratamiento, ya que en México no se encuentran estudios sobre el diagnóstico.

De acuerdo con diferentes investigaciones, se ha determinado que la aterosclerosis es una enfermedad inflamatoria en donde los mecanismos inmunes interactúan con los factores de riesgo metabólicos para iniciar, propagar y activar las lesiones en la red arterial.

Es ahora evidente que las células inmunes dominan los estados iniciales de las lesiones arterioescleróticas, sus mecanismos efectores aceleran a su vez la progresión de las lesiones y la activación de la inflamación puede inducir síndromes agudos coronarios.

México tiene una tasa de mortalidad que ha ido en ascenso en los últimos 30 años, actualmente la cardiopatía isquémica (CI) constituye la principal causa de defunción en las mujeres, aún por arriba de la cifra que ocupan todos los tipos de cáncer juntos; representa, en consecuencia, un gran problema de salud pública.

Por lo que el identificar a un marcador genético de riesgo cardiovascular, dirigirá la instauración de medidas terapéuticas iniciales a la población de riesgo.

Se cuentan con estudios experimentales que se asocian a la expresión del CD1d con la génesis de la aterosclerosis, sin embargo, no existen estudios que correlacionen al haplotipo CD1d con infarto agudo del miocardio ni con otra secuela clínica de la aterosclerosis.

HIPÓTESIS

El polimorfismo CD1d en pacientes con infarto agudo del miocardio tiene mayor prevalencia en la región topográfica cara anterior.

OBJETIVOS

OBJETIVO GENERAL

Determinar si hay relación entre el haplotipo CD1d y La localización topográfica en los pacientes que presentan infarto agudo del miocardio.

OBJETIVOS ESPECIFICOS

Identificar los Haplotipos CD1d y la topografía anatómica en los pacientes con infarto agudo del miocardio.

Establecer si hay prevalencia de polimorfismo con alguna región anatómica en infarto agudo del miocardio.

MATERIAL Y MÉTODO

Se llevo acabo a todos los pacientes del sexo femenino y masculino de 35 a 85 años de edad, que presenten infarto agudo del miocardio, y que ingresan al área de urgencias del Hospital Regional Lic. Adolfo López Mateos del ISSSTE, en el periodo comprendido de enero del 2009 a diciembre del 2010.con autorización del comité de ética del hospital y de formato de consentimiento informado por el paciente.

Se ingresaron a todos los pacientes con infarto agudo del miocardio bajo los criterios de la organización mundial de la salud. Todo paciente sospechoso de cardiopatía isquémica, se le realizó en hoja de recolección de datos, historia clínica, antecedentes s heredofamiliares y antecedentes personales (dislipidemia, hipertensión, diabetes mellitus y cardiopatía isquémica).

El diagnóstico de infarto agudo del miocardio se realizó con dos de las siguientes características

- Dolor torácico opresivo de duración mayor de 20 min. que no cede con tratamiento, con irradiación del dolor a hombro y maxilar inferior.
- Cambios electrocardiográficos: elevación o depresión del segmento ST o imagen de bloqueo de rama izquierda, presencia de ondas Q en dos derivaciones contiguas.
- Elevación de enzimas de liberación miocárdica: troponinas, creatinina-fosfokinasa con su fracción MB.

Realización electrocardiograma y enzimas cardiacas que incluyen colesterol, triglicéridos. Así como muestra sanguínea extra para análisis por el laboratorio del CINVESTAV del IPN. En el departamento de biomedicina, obteniendo el haplotipo CD1d mediante la reacción en cadena de la polimerasa.

El tamaño mínimo de la muestra fue calculado mediante razón de momios, estimado en un error alfa de 0.05 y un error beta de 0.10, arrojando una $n=42$ se elaboraron

tablas de frecuencia con dichos datos en el programa estadístico SPSS v. 17 y el programa Microsoft Office Excel 2007.

RESULTADOS.

Se realizó un estudio prospectivo de un grupo de 121 pacientes hombres y mujeres mayores de 30 años de edad, los cuales presentaban infarto agudo del miocardio con o sin factores de riesgo cardiovascular, ingresados al servicio de urgencias adultos del hospital Regional Lic. Adolfo López Mateos del ISSSTE, en un periodo comprendido de enero del 2009 a octubre del 2010.

La distribución por edad en nuestra población de 121 pacientes fue: de 30 a 40 años 5 casos, de 41 a 50 años 22 casos, de 51 a 60 años 27 casos, de 61 a 70 años 38 casos, de 71 a 80 años 21 casos y de 81 a 90 años 8 casos. (fig. 1).

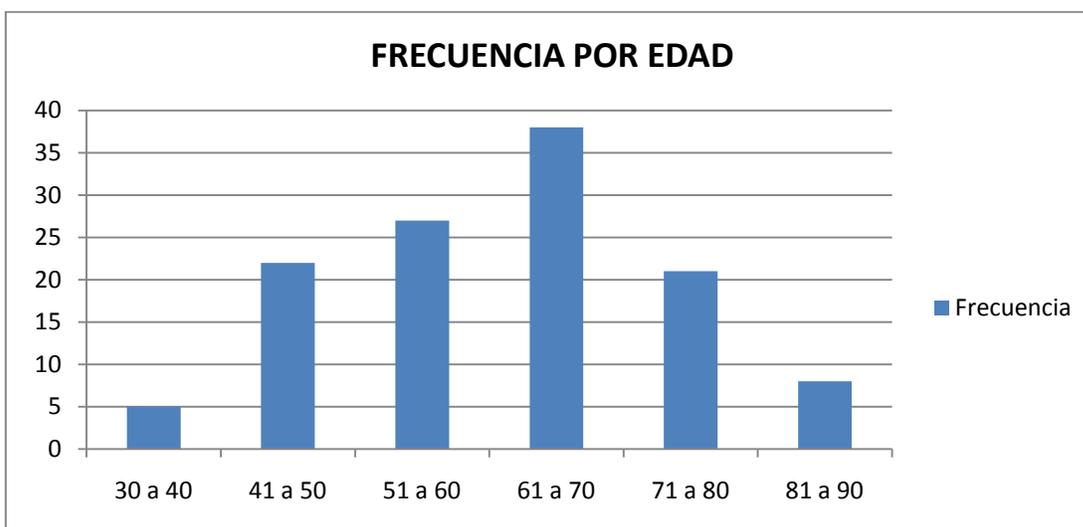


Fig. 1 frecuencia por edad de la población con infarto del miocardio.

La frecuencia de infarto al miocardio en la población en hombres fue: de 30 a 40 años 5 casos, de 41 a 50 años 16 casos, de 51 a 60 años 17 casos, de 61 a 70 años 17 casos, de 71 a 80 años 8 casos y de 81 a 90 años 2 casos. (fig. 2)

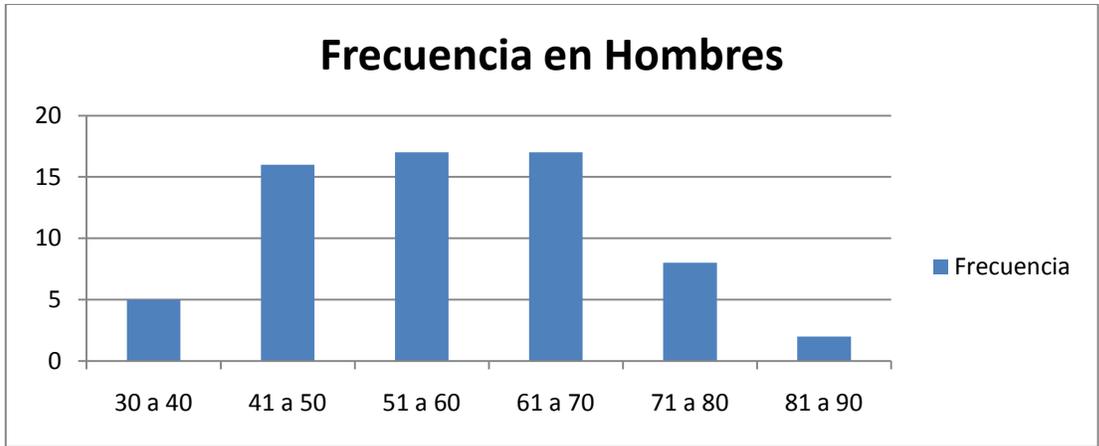


Fig. 2 frecuencias de infarto en la población del sexo masculino

La frecuencia de infarto en la población femenina fue de: 30 a 40 años 0 casos, de 41 a 50 años 6 casos, 51 a 60 años 10 casos, de 61 a 70 años 21 casos, de 71 a 80 años 13 casos y de 81 a 90 años 6 casos (fig. 3).

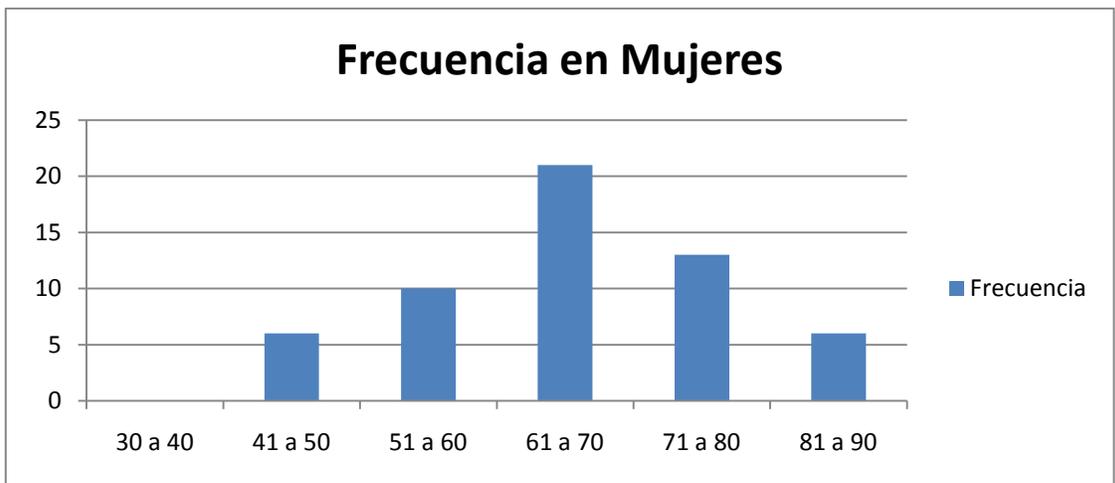


Fig. 3 frecuencia de infarto en la población de sexo femenino

Del grupo total de la población la distribución por sexo correspondiendo a 65 hombres (54%) y 56 mujeres (46%). Con hipertrigliceridemia un total de 80 pacientes (66%) y de Hipercolesterolemia 68 pacientes (56%). (fig. 4)

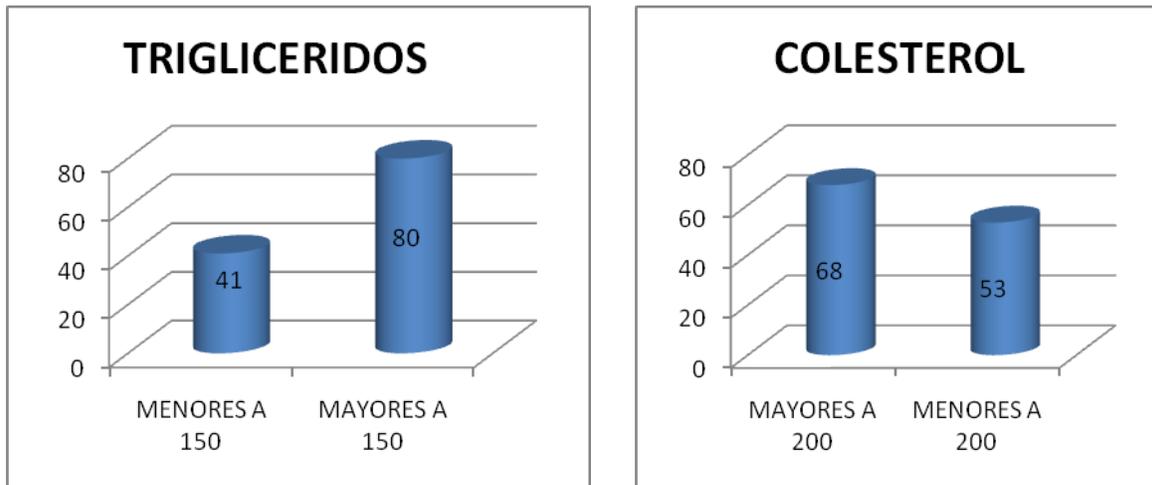


Fig.4 distribución de triglicéridos y colesterol en la población estudiada.

La distribución de haplotipos se muestra en la siguiente grafica en donde la combinación de haplotipos Hap 1/ Hap2 se encontró en 45 pacientes (37%) Hap1/Hap1, 23 pacientes (19%) Hap1/ Hap3, 23 pacientes (19%) Hap2/Hap3, 14 pacientes (12%) Hap2/Hap2 en 11 pacientes (11%) y por último Hap3/Hap3 en 5 pacientes (4%). (Fig. 5)

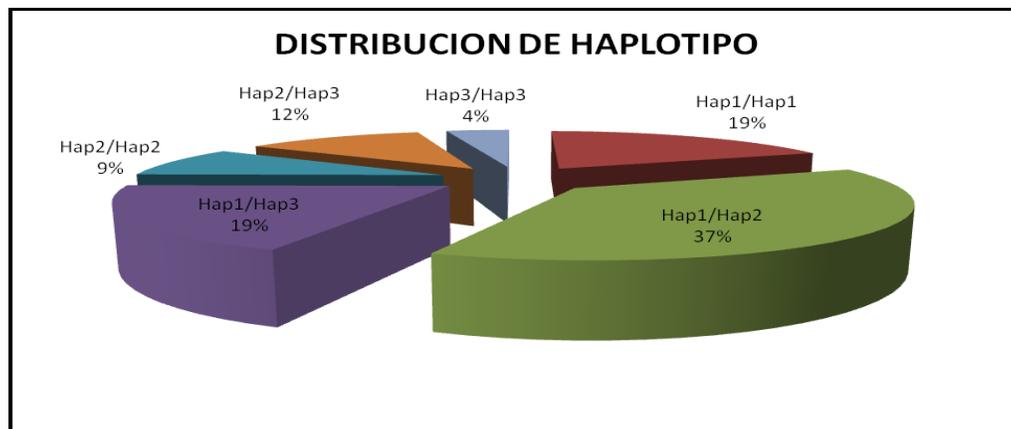


Fig. 5 distribución de haplotipos en porcentaje en la población estudiada

Del total de la población infartada el infarto septal fue de 25 pacientes (20%), infarto anterior de 30 pacientes (25%). Infarto lateral de 24 pacientes (20%), infarto inferior de 23 pacientes (19%) y del infarto extenso de 19 pacientes (16%). (Fig. 6)

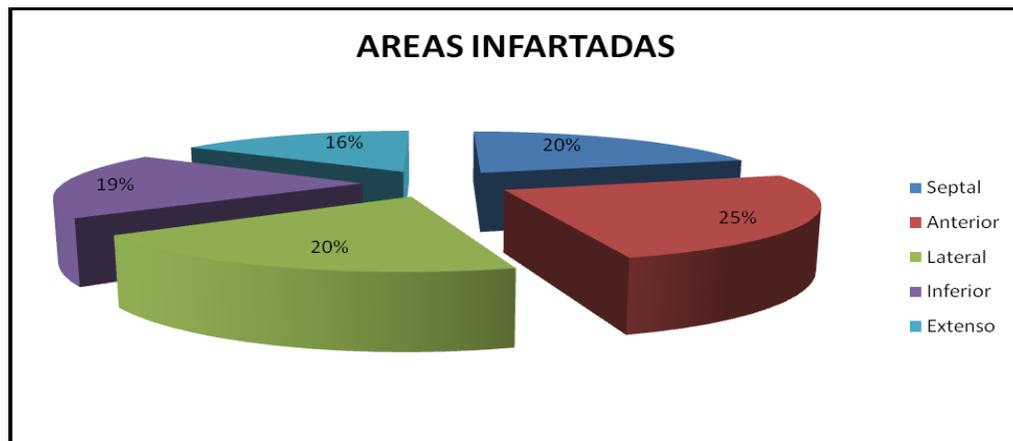


Fig. 6 distribución por áreas del miocardio infartado en la población estudiada.

El infarto en la cara anterior, los haplotipos encontrados con mayor frecuencia son Hap1/Hap2 con un (44%), en segundo lugar, los haplotipos Hap2/Hap2 (16%) (fig. 7)

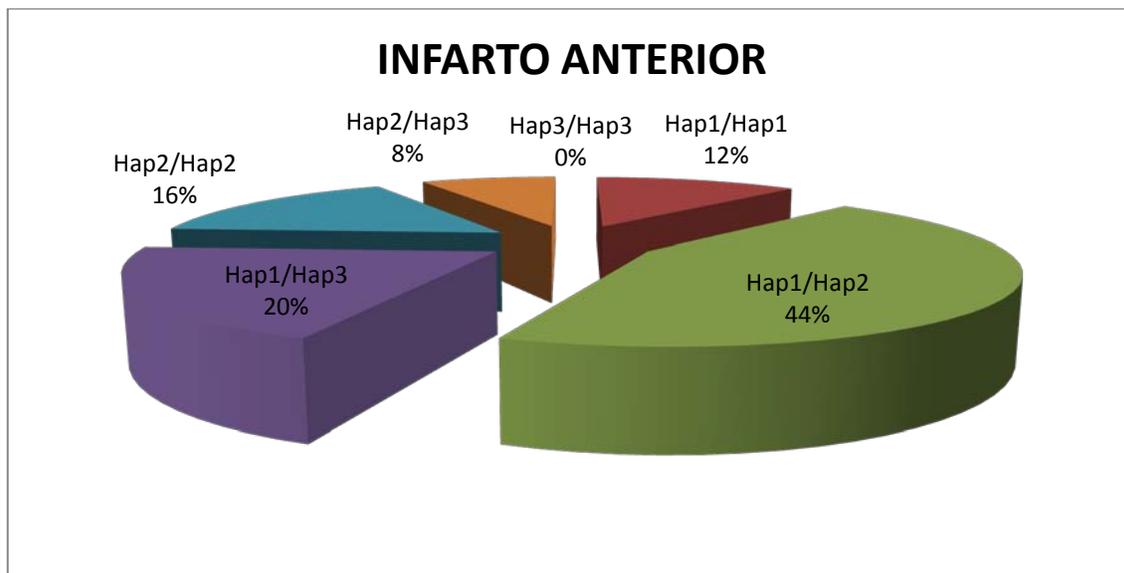


Fig. 7 Presencia de haplotipos en el infarto anterior.

En el infarto septal los haplotipos encontrados son: el Hap1/Hap2 en un 37% y en segundo lugar, Hap1/Hap1 en un 23%. (Fig. 8)

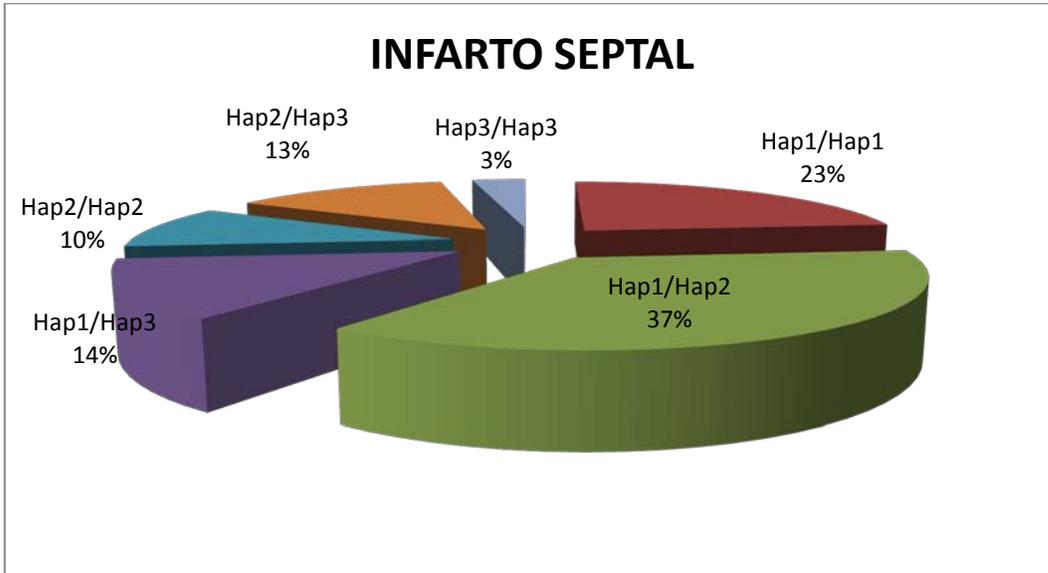


Fig. 8 Relación de haplotipos encontrados en el infarto septal.

Los haplotipos encontrados en el infarto lateral fueron Hap1/ Hap2 (29%), Hap1/Hap3 (25%), Hap2/Hap2 (21%), Hap2/Hap2 (13%). (fig.9)

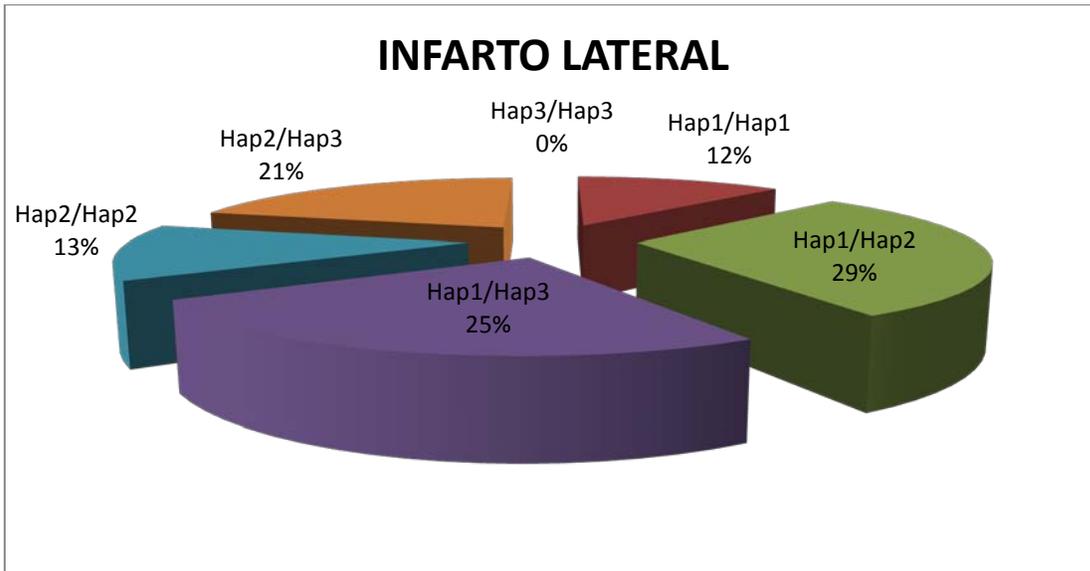


Fig.9 relación de haplotipos en infarto lateral.

Relación de haplotipos encontrados en el infarto inferior. Hap1/Hap2 (44%), Hap1/Hap3 (26%), Hap1/Hap1 (17%) (fig.10).

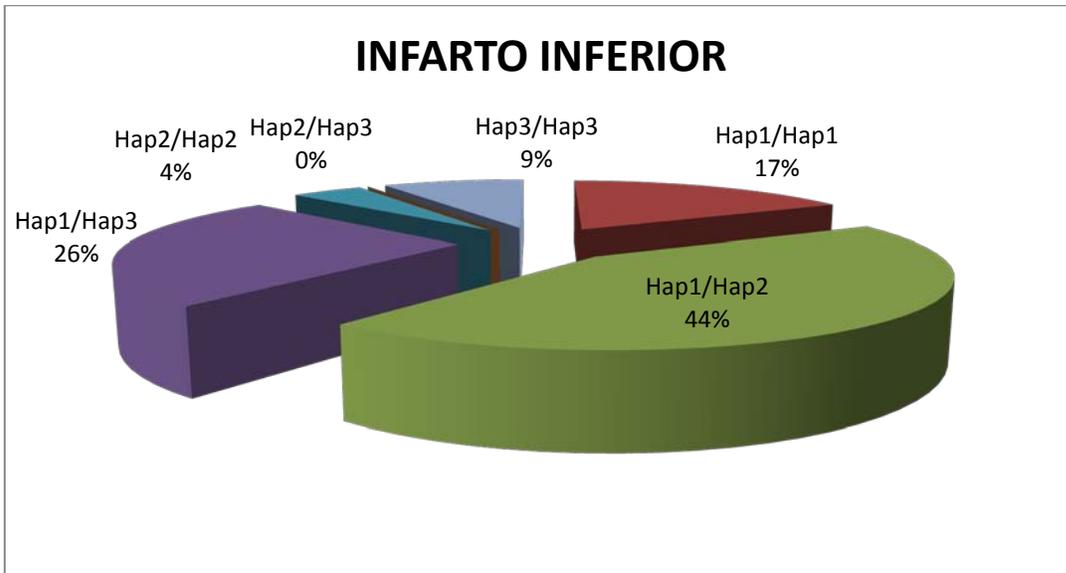


Fig.10 relación de haplotipos en el infarto inferior.

La relación de los haplotipos en el infarto extenso se encontró Hap1/Hap2 (32%), Hap1/Hap1 (32%), Hap2/Hap3 (16%) (fig.11).

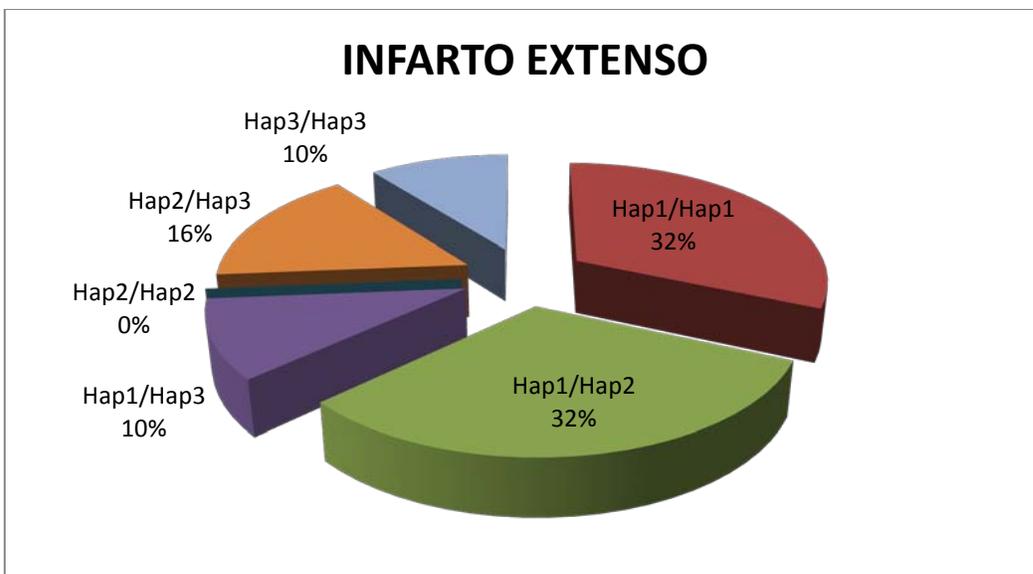


Fig.11 relación de Haplotipos en el infarto extenso.

DISCUSIÓN.

En la actualidad el conocimiento de factores predictores del infarto del miocardio son bien conocidos, sin embargo los predictores genéticos no han sido bien estudiados y no existen como parámetros predictores para el infarto del miocardio por lo que el presente estudio pretende identificar los Haplotipos relacionados con el infarto del miocardio.

Los resultados demuestran que el infarto del miocardio anterior es el más frecuente en un 25%, Encontrando correlación con la bibliografía en donde se reporta el área anterior del ventrículo izquierdo como la más frecuente (2-7). Y el área septal y lateral en segundo lugar con un 20% cada una.

En segundo lugar el infarto en la cara septal 20%, el infarto lateral 20%, el infarto inferior 19% y el infarto extenso 16%. Aunque en otros estudios la cara inferior fue la más frecuente (8).

Así mismo se observó que la asociación de haplotipos Hap1/Hap2 se encuentra con mayor frecuencia en área anterior en un 44% y en segundo lugar los haplotipos Hap1/Hap3 en un 20%.

La frecuencia de la asociación de los haplotipos Hap1/ Hap2 en el infarto por áreas fue de: septal 37%, lateral 29%, inferior 44% y la extensa 32%. siendo estos los haplotipos mas frecuentes.

La presencia de dislipidemias: Hipercolesterolemia 60 pacientes (56%) y la hipertrigliceridemia 80 pacientes con (66%) están relacionados con el infarto agudo del miocardio; el promedio de edad para el infarto fue de 61.54 años.

La frecuencia por sexo fue: 65 hombres (54%), y de 56 mujeres (46%). Observamos que entre las edades de 51 a 70 años se presentaron 34 casos en hombres y en las mujeres las edades de 61 a 80 años se presentaron 34 casos.

CONCLUSIONES.

Una vez expuestos y analizados los resultados de este trabajo concluimos que:

1. existe correlación del haplotipo CD1d con en infarto del miocardio en la cara anterior.
2. El área infartada con mayor frecuencia en nuestra población es la cara anterior
3. la asociación de los haplotipos Hap1/ Hap2 se encuentra con mayor frecuencia en todas la áreas infartadas.

BIBLIOGRAFIA.

1. Rosas-Peralta M, Attie F. Enfermedad cardiovascular. Primera causa de muerte en adultos de México y el mundo. *Arch Cardiol Mex.* 2007; 77: 91-93.
2. Registro Nacional de los Síndromes Coronarios Agudos (RENASICA). Sociedad Mexicana de Cardiología. *Arch Cardiol Mex.* 2005; 75. Supl. 1: S6-S19.
3. American Heart Association. Heart disease and stroke Statistics 2009 update: a report from the American Heart Association Statistics Committee and Stroke Statistics Subcommittee. *Circulation* 2009; 119: e21-e181.
4. Instituto Nacional de Estadística, Geografía e Informática. Datos demográficos de mortalidad. Disponible en <http://www.inegi.org.mx/est/contenidos/espanol/rutinas/ept.asp?t=mpob107&s=est&c=14742>.
5. Alpert and Thygesen et al. Myocardial infarction redefined *JACC* 2008; 36: 959-969.
6. Esquivel C, Chávez L, Albarrán J et al. Índice pronóstico de infarto agudo al miocardio con elevación ST en la Unidad de Cuidados Intensivos. *Med. Int. Mex.* 2008; 24: 22-27.
7. Vallejo G, Ledesma J, Arriaga R. Infarto agudo al miocardio: Incidencia y mortalidad a 30 días posterior a trombólisis con estreptocinasa. *Rev. Mex. Patol. Clin.* 2001; 48: 78-82.
8. Carrión M, Becerra L, Pinto J, Postigo R. Características clínicas y seguimiento a 30 días de pacientes con síndrome coronario agudo. *Rev. Soc. Perú Med. Interna* 2007; 20: 53-59.

9. Hreybe H, Singla IMD, Razak E, Saba S. Predictors of Cardiac Arrest Occurring in the Context of Acute Myocardial Infarction. *Pacing Clin Electrophysiol* 2007; 30: 1262-1266.
10. Reynales-Shigematsu LM, Rodríguez- Bolaños RA, Jiménez JA, Juárez- Márquez SA Castro- Ríos A y Hernández-Ávila M. costos de la atención médica atribuibles al consumo del tabaco en el Instituto Mexicano del Seguro Social. *Sal. Pub. Mex.* 2006; 48 supl. 1:S48-S64.
11. Yusuf S, Hawken S, Ôunpuu S, et al. effect of potentially modifiable risk factors associated with myocardial infarction in 52 countries: the INTERHEART study: case-control study. *Lancet* 2004; 364: 937-952.
12. Mazon Ramos P et al. Tratamiento Global del riesgo cardiovascular en el paciente hipertenso. *Rev. Esp. Cardiol.* 2007,60) supl1) 79-91
13. S Nagay Hernández y col. Rosuvastatinaen síndrome coronario agudo.vol.378 num.4/ octubre-diciembre 2008.379-383
14. Martínez-Hervas S et al. Hiperlipidemia familiar combinada. Síndrome metabólico y enfermedad cardiovascular. *Rev. Esp. Cardiol.* 2006,59(11).1195-8
15. Fuster V et al. Diabetes y enfermedad cardiovascular. *Rev. Esp. Cardiol. Supl.* 2008, 8.35C-44C
16. S Nagay Hernández y col. Rosuvastatinaen síndrome coronario agudo.vol.378 num.4/ octubre-diciembre 2008.379-383
17. Paramo JA .Beloqui O, Rodríguez JA, et al. Asociación de metaloproteinasa-10 y el tabaquismo en sujetos sin enfermedad cardiovascular. *Rev Esp. Cardiol.* 2008.61.1267-1273. Vol. 61 num.12
18. Perlstein TS, Lee RT. Smoking, metalloproteinases, and vascular disease. *Arterioscler Thromb Vasc. Biol.* 2006. 26: 250-6.

19. Christopher K. et al 2001, Atherosclerosis: The Road Ahead, Cell, 104:503-516.
20. Fuster V, et al. 2004, Changing paradigms in atherothrombosis: inflammation and neovascularization in plaque progression, rupture and regression, *archivos de cardiología de México*, 74:S156-S163.
21. García González et al. Antígenos de histocompatibilidad e infarto del miocardio. *Clin. Invest. Arterioscl.* 2007.19 (2).76-81
22. Libby, P., et al. 2002, Inflammation and atherosclerosis. *Circulation* 105, 1135-1143.
23. Medrano MJ, Pastor-Barriuso R, Boix R, Del Barrio JL, Damian J, Álvarez R, et al. Riesgo coronario atribuible a los factores de riesgo cardiovascular en población española. *Rev Esp. Cardiol.* 2007;60:1250-6
24. Roland, Stocker and John F. Keaney Jr. 2003, Role of Oxidative Modification in atherosclerosis, *Physiol Rev* 84: 1381-1478.
25. Bendelac A. Savage PB y Teylon L. the biology of NKT cells. *Annu. Rev. Immunol.* 2007. 25: 297-336.
26. Godfrey DI y kronenberg M. Going both ways: immune regulation via CD1d-dependent NKT cells. *J. Clin. Invest.* 2004. 114: 1379-1388.
27. Major AM, Joyce S Van Kaer L. Lipid metabolism, atherogenesis and CD1-restricted antigen presentation. *TRENDS in mol. Med* 2006; 12(6) 270-278.
28. Aslanian AM, Chapman H y Charo IF. Transient Role for CD1d Restricted Natural Killer T cells in Formation of Atherosclerosis Lesions. *Arterioscler. Thromb. Vasc. Biol.* 2005, 25:628-632.

29. Puddu P, Cravero E, Puddu GM y Muscari A. Genes and atherosclerosis: at the origin of the predisposition. *Int J Clin Pract.* 2005; 59(4): 462–472.
30. Q.Y Chen, N. Jackson, A. Vargas, S. Chalew, et al. Identification of three genomic haplotypes 5' to the human CD1D gene and their distribution in four ethnic groups. *Tissue Antigens* 2003;62:442-448.

ANEXOS.

CARTA DE CONCENTIMIENTO INFORMADO EN PROYECTO DE INVESTIGACIÓN MÉDICA

C. Director de Hospital Regional “Lic. Adolfo López Mateos” I.S.S.S.T.E.

P R E S E N T E

El Que suscribe: _____

Persona Responsable del enfermo _____

Autoriza plenamente a los Médicos encargados de su atención en esta Unidad, para efectuar la investigación Médica de su enfermedad, explicándome ampliamente los beneficios y probables complicaciones de este así como para realizar las investigaciones que se encuentran indicadas para el diagnóstico.

Nombre del estudio HAPLOTIPO CD1d Y SU RELACIÓN TOPOGRÁFICA CON EL INFARTO AGUDO DEL MIOCARDIO ANTERIO.

Riesgos esperados: ninguno.

Beneficios Esperados: Mejoría en la atención del paciente así mismo se confiere privacidad.

México, D. F., a _____ de _____ del 2010.

Firma del enfermo

Firma de familiar responsable

**Firma del Medico Responsable
De la investigación**

Testigo