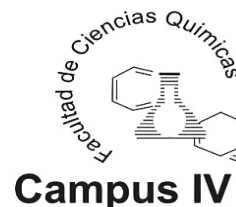




**UNIVERSIDAD AUTÓNOMA DE CHIAPAS
FACULTAD DE CIENCIAS QUÍMICAS
CAMPUS IV**



DETERMINACION DEL POLIMORFISMO RS 11568819 DEL GEN DE LA METALOPROTEINASA 7 COMO MARCADOR DE RIESGO DE SINDROME CORONARIO AGUDO EN UNA POBLACION DEL SURESTE DE CHIAPAS.

**TESIS QUE PARA OBTENER EL GRADO DE:
MAESTRA EN CIENCIAS EN BIOQUÍMICA CLÍNICA**

PRESENTA:

ANGELA LOPEZ SIMON I101039

DIRECTOR DE TESIS:

DR. LUIS MIGUEL CANSECO AVILA

TAPACHULA, CHIAPAS; ABRIL DE 2025

Tapachula, Chis., a
21 de abril del 2025
Oficio No. FCQ/D/0220/2025

Q.F.B. ANGELA LÓPEZ SIMÓN.
PASANTE DE LA MAESTRIA EN CIENCIAS EN BIOQUIMICA CLINICA.
FACULTAD DE CIENCIAS QUÍMICAS CAMPUS IV; UNACH.
P R E S E N T E.-

DE ACUERDO CON LA RESPUESTA QUE EMITIERON LOS SINODALES QUE REVISARON EL PROYECTO DE TESIS PROFESIONAL TITULADO: **“DETERMINACIÓN DEL POLIMORFISMO RS 11568819 DEL GEN DE LA METALOPROTEINASA 7 COMO MARCADOR DE RIESGO DE SINDROME CORONARIO AGUDO EN UNA POBLACION DEL SURESTE DE CHIAPAS.”**, ME ES GRATO INFORMARLE QUE SE LE AUTORIZA LA IMPRESIÓN DE LA MISMA.

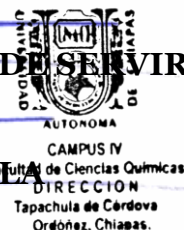
ASI COMO TAMBIEN, ME PERMITO INFORMAR A USTED QUE DE ACUERDO CON EL ARTÍCULO 346 DEL ESTATUTO INTEGRAL DE ESTA UNIVERSIDAD EL JURADO ASIGNADO PARA SU EXAMEN PROFESIONAL QUEDA INTEGRADO DE LA SIGUIENTE MANERA:

DRA. ILIANA C. QUEZADA CRUZ
M.C. ELEAZAR SERRANO GUZMÁN
DR. LUIS MIGUEL CANSECO ÁVILA

PRESIDENTE
SECRETARIO
VOCAL

ATENTAMENTE
“POR LA CONCIENCIA DE LA NECESIDAD DE SERVIR”

DR. LUIS MIGUEL CANSECO ÁVILA
DIRECTOR



C.c.p. Archivo/minutario.



Código: FO-113-05-05

Revisión: 0

CARTA DE AUTORIZACIÓN PARA LA PUBLICACIÓN ELECTRÓNICA DE LA TESIS DE TÍTULO Y/O GRADO.

La alumna (s) o él alumno (s) Angela López Simón, autora (s) o autor (es) de la tesis bajo el título de Determinación del polimorfismo RS 11568819 del gen de la metaloproteinasa como marcador de riesgo de síndrome coronario agudo en una población del sureste de Chiapas presentada y aprobada en el año 2025 como requisito para obtener el título o grado de Maestra en Ciencias en Bioquímica Clínica, autorizo licencia a la Dirección del Sistema de Bibliotecas Universidad Autónoma de Chiapas (SIBI-UNACH), para que realice la difusión de la creación intelectual mencionada, con fines académicos para su consulta, reproducción parcial y/o total, citando la fuente, que contribuya a la divulgación del conocimiento humanístico, científico, tecnológico y de innovación que se produce en la Universidad, mediante la visibilidad de su contenido de la siguiente manera:

- Consulta del trabajo de título o de grado a través de la Biblioteca Digital de Tesis (BIDITE) del Sistema de Bibliotecas de la Universidad Autónoma de Chiapas (SIBI-UNACH) que incluye tesis de pregrado de todos los programas educativos de la Universidad, así como de los posgrados no registrados ni reconocidos en el Programa Nacional de Posgrados de Calidad del CONACYT.
- En el caso de tratarse de tesis de maestría y/o doctorado de programas educativos que sí se encuentren registrados y reconocidos en el Programa Nacional de Posgrados de Calidad (PNPC) del Consejo Nacional de Humanidades, Ciencias y Tecnologías (CONAHCYT), podrán consultarse en el Repositorio Institucional de la Universidad Autónoma de Chiapas (RIUNACH).

Tuxtla Gutiérrez, Chiapas; a los 21 días del mes de Abril del año 2025.

QFB. Angela López Simón
Nombre y firma de la alumna (s) o él alumno (s)

Agradecimientos

A mi compañero de vida Omeli Vázquez Reyes por tu apoyo y amor que me impulsaron a concluir este proyecto gracias.

A mis hijos:

Virgilio Omeli Vázquez López

Gisel Montserrat Vázquez López

Por quienes quiero ser un ejemplo a seguir y por quienes quiero ser mejor persona y profesional muchas gracias por existir.

Mis padres Humberto López Aguilón (+) y María Elena Simón Gutiérrez por ser mi guía en todo momento muchas gracias

A mi director de tesis Luis Miguel Canseco Ávila por su dedicación en este proyecto muchas gracias.

A mi asesor Mc. Eleazar Serrano Guzmán por su tiempo y apoyo en este proyecto muchas gracias.

Contenido

| | |
|---|-----------|
| I.- INTRODUCCIÓN | 7 |
| II.- MARCO TEORICO | 8 |
| III. ANTECEDENTES | 14 |
| IV.- PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA..... | 16 |
| V.- JUSTIFICACIÓN | 16 |
| VI. PREGUNTA DE INVESTIGACION | 17 |
| VII.- HIPOTESIS | 17 |
| VIII.- OBJETIVOS..... | 18 |
| 8.1.- General | 18 |
| 8.2.- Específicos | 18 |
| IX.- METODOLOGÍA | 19 |
| 9.1.- Lugar de estudio | 19 |
| 9.2.- Población de estudio | 19 |
| GRUPO CON ENFERMEDAD SICA | 19 |
| 9.2.1.- CRITERIOS DE INCLUSIÓN | 19 |
| 9.2.2.- CRITERIOS DE EXCLUSIÓN | 19 |
| 9.2.3.- GRUPO CONTROL | 20 |
| 9.3.- Diseño del estudio | 20 |
| 9.4.- Análisis de la Muestras | 20 |
| 9.5.- Análisis estadístico..... | 20 |
| X.- RESULTADOS | 25 |
| XI. DISCUSION | 32 |
| XII. - CONCLUSIONES | 33 |
| XIII. - REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS..... | 34 |

I.- INTRODUCCIÓN

Las enfermedades cardiovasculares causan aproximadamente una cifra de 20.5 millones de muertes en el mundo en el 2021 lo que representó un tercio de las muertes a nivel mundial^{1,2}. Las enfermedades cardiovasculares (ECV) son un grupo de desórdenes los cuales incluyen problemas como el estrechamiento de los vasos sanguíneos tanto el corazón como aquellos situados en los diferentes órganos del cuerpo². Estas afecciones incluyen la enfermedad coronaria, enfermedad de las arterias coronarias (EAC), y el síndrome coronario agudo (SCA), entre varias otras afecciones³. Las cifras reportadas por la Asociación Estadounidense del Corazón indican que una persona sufre un ataque cardíaco cada 41 segundos². Los reportes en 2020 indicaron que las estimaciones del número total de muertes por SCA en diferentes países diferentes fueron mayores en hombres que en mujeres que representa aproximadamente el 23 % y el 18 % de todas las muertes por enfermedad cardiovascular. La República Mexicana cuenta con la mayor cifra de muertes por SCA (156,981), seguido de Estados Unidos (112,141) y por Brasil (97,170). Las muertes prematuras por SCA (menor de 70 años) también fueron mayores en hombres que en mujeres (286,382 respecto de 113,860), con cifras más altas en México (52,757), Brasil (46,306) y Filipinas (44,449)⁴.

El SCA es un término que hace referencia a un grupo de enfermedades en las cuales el flujo sanguíneo hacia el corazón se ve disminuido súbitamente. Las enfermedades del SCA incluyen un ataque cardíaco (o infarto de miocardio) con una elevación del segmento ST (STEMI por sus siglas en inglés), ataque cardíaco sin elevación del segmento ST (NSTEMI, por sus siglas en inglés) y la angina inestable. El SCA implica una obstrucción sanguínea (isquemia) y el diagnóstico diferencial se basa en los hallazgos del electrocardiograma (ECG) y la elevación de los niveles plasmáticos de los marcadores cardíacos².

El SCA es una manifestación clínica en la que una alteración de la placa en las arterias coronarias (aterosclerosis). Existen diversos factores asociados a desarrollo del SCA como el tabaquismo, la hipertensión, la diabetes, la hiperlipidemia, el sexo masculino, la inactividad física, la obesidad familiar, las malas prácticas nutricionales, y el uso de drogas como la cocaína. Además, los registros indican que los antecedentes familiares genéticos de infarto de miocardio temprano en personas menores a 55 años de edad son un factor de alto riesgo.⁴ Existen estudios que muestran asociación que incrimina a los factores

genéticos en el mecanismo de predisposición para el desarrollo de enfermedades cardiovasculares⁵.

II.- MARCO TEORICO

2.1 Síndrome coronario agudo (SCA).

El SCA abarca una gama de presentaciones clínicas como la angina inestable y ataque cardiaco (infarto de miocardio) con elevación o sin elevación del segmento ST (STEMI, NSTEMI, respectivamente)⁶. El grado del daño de las arterias coronarias por aterosclerosis, la ruptura de la placa, trombosis e inflamación son reflejados en el SCA. Algunos factores no modificables como la edad, el sexo, historial familiar de enfermedades isquémicas han sido asociadas a este padecimiento. Por otro lado, los factores como fumar, hipertensión, diabetes, obesidad y los estilos de vida sedentarios han sido encontrados como factores modificables (aquellos que pueden ser corregidos por cambios en el estilo de vida)⁶.

El síntoma clásico del SCA es el dolor torácico subesternal, a menudo descrito como una sensación de aplastamiento o presión, que se irradia a la mandíbula y/o al brazo izquierdo. Algunos síntomas pueden pasar desapercibidos, sin embargo, los principales síntomas a menudo dificultad para respirar, aturdimiento, dolor aislado en la mandíbula o el brazo izquierdo, náuseas, dolor epigástrico, diaforesis y debilidad. Un alto grado de sospecha puede ocurrir en pacientes del sexo femenino, pacientes con diabetes y la edad avanzada se asocian con SCA, en tales casos está justificado un alto grado de sospecha⁷.

El primer paso de la evaluación de la existencia de SCA es un electrocardiograma (ECG), que ayuda a diferenciar entre angina inestable IMCEST y IMSEST. A nivel bioquímico, la determinación de las enzimas cardíacas, especialmente la troponina, y la relación CK-MB/CK son importantes para evaluar el IMSEST versus la isquemia miocárdica sin destrucción de tejido. Una radiografía de tórax es útil para diagnosticar causas distintas del IM que se presentan con dolor en el pecho, como neumonía y neumotórax. Lo mismo se aplica a los análisis de sangre, como el hemograma completo (CBC), la química, la prueba de función hepática y la lipasa, que pueden ayudar a diferenciar la patología intraabdominal que se presenta con dolor en el pecho. La disección aórtica y la embolia pulmonar deben mantenerse en diferencial e investigarse cuando la situación lo amerite⁷.

El tratamiento inicial para todos los SCA incluye aspirina a dosis indicadas por el cardiólogo local. La heparina o anticoagulante administrada en el bolo e infusión intravenosa (IV) y tratamiento antiplaquetario con ticagrelor o clopidogrel pueden ser usados⁷.

2.2. Fisiopatología.

Los síndromes coronarios agudos (SCA) representan una carga significativa para la salud pública en la que existe una vasoconstricción o bloqueo de las arterias coronarias, que suministran oxígeno y nutrientes al músculo cardíaco. La fisiopatología del SCA una serie de hallazgos clínicos e histológicos como la ruptura de la placa, la erosión y la calcificación de nódulos. Existen factores de riesgo tradicionales asociados al desarrollo de SCA como la hipertensión arterial, el consumo del tabaco, la diabetes, elevación de los parámetros lípidos y la obesidad. La hipertensión es una condición médica que ejerce tensión mecánica sobre la pared de vasos sanguíneos, lo cual puede causar daño como el crecimiento de la placa y aumentar el riesgo de ruptura de la placa. Por otro lado, la diabetes puede alterar la coagulación y favorecer la ruptura de placa arterial y causar un accidente cardiovascular⁸. Por su parte, fumar parece ser una causa de aumentar las metaloproteinasas de matriz en pacientes con SCA⁹.

Los daños a la placa que van desde la erosión hasta su ruptura son aspectos cruciales para el desarrollo del SCA⁸. La placa consiste en una región de las arterias rica en lípidos compuesta generalmente por colesterol, grasas y otras sustancias¹⁰. La rotura de la placa en el SCA implica que su contenido es un paso rico en lípidos queda expuesto al torrente sanguíneo que induce la activación y agregación plaquetaria lo cual permite la formación de coágulos y trombos. La aparición de trombos en arterias coronarias pueden ocasionar isquemia miocárdica y un posible infarto al miocardio en el SCA⁸. En los últimos años, se ha reconocido la importancia la erosión de placa como una etiología importante en el desarrollo del SCA. A diferencia de la ruptura, la erosión de la placa implica una alteración superficial de la placa sin la ruptura de la misma, y es considerado un mecanismo subyacente del SCA que provoca una oclusión trombótica de una arteria coronaria⁸.

2.3 Metaloproteinasas de matriz

Las metaloproteinasas de matriz (MMPs) constituyen una familia de endopeptidasas remodeladoras (funciones degradativas) de la matriz extracelular (MEC) dependientes de Zn²⁺ (de ahí el prefijo metalo) que tienen la capacidad de degradar casi todos los

componentes de la ECM^{8=11,9=12}. Estas enzimas proteolíticas participan en diferentes procesos fisiológicos y biológicos y son reguladas por hormonas, factores de crecimiento y citosinas⁸.

En general, la actividad de las MMPs se encuentra regulada por hormonas, factores de crecimiento, y citocinas⁹⁼¹². Sin embargo, la actividad de la enzima son controlados por inhibidores de metaloproteinasas como los TIMPs: TIMP-1, TIMP-2, TIMP-3, y TIMP-4¹⁰. En mamíferos se han descrito 28 miembros de la familia de MMPs de las cuales 23 son codificadas en humanos y de manera sorprendente mas el 50% se expresan en los vasos sanguíneos. Las MMPs se clasifican en cinco subfamilias dependiendo del ligando sobre el cual actúan y en la arquitectura de sus dominios como: colagenasas, gelatinasas, estromelinas, matrilisinas, metaloproteasas de membrana (MT-MMPs) y otras MMPs. Estas proteínas tienen similitud en la arquitectura de sus dominios estructurales que consiste en un propeptido (consta de 80 aminoácidos), un dominio catalítico (170 aminoácidos), un péptido de enlace (longitud variable de 15-65 aminoácidos) y una última región conocida como hemopexina (consta de 200 aminoácidos en tamaño) (para más detalles ver referencia 12)¹²

| PROPEPTIDO | DOMINIO CATALITICO | PEPTIDO DE ENLACE | HEMOPEXINA |
|------------|--------------------|------------------------------|------------|
| 80 AA | 170 AA | Longitud variable (15-65 AA) | 200 AA |

Regiones que conforman una metaloproteinasas típica

Las MMPs pueden clasificarse en subgrupos en función de su sustrato específico sobre el cual actúan o conforme a su estructura (tabla 1). De acuerdo a esta clasificación, las MMP's se pueden dividir en colagenasas, gelatinasas, estromelinas, matrilisinas, metaloproteasas de membrana y otras MMPs¹¹. La actividad de cada una de las MMPs puede ocurrir de la siguiente manera¹³

1. Colagenasas: se conocen al menos 3 tipos como MMP-1, MMP-8 y MMP-13 comúnmente conocidas como colagenasa 1, 2, y 3, respectivamente. Estas tienen actividad catalítica sobre posiciones en los residuos de Gly775 y Leu:Ile776 del colágeno fibrilar de los tipos I-III y XI formando productos susceptibles a la degradación por otras MMPs¹³.

2. Gelatinasas: estas incluyen a MMP-2 y MMP-9 que degradan una variedad de colágenos (IV-V, VII, X, XI y XIV), gelatinas, elastinas, fibronectina, proteoglicanos, factores de crecimiento alfa e interleucinas en diferentes tipos celulares¹³.
3. Estromelisinias: Se incluyen las MMP-3, MMP-10 y MMP-11 que degradan colágenos del tipo IV y IX, laminina, elastinas, fibronectina y proteoglicanos en diversos tipos celulares del útero, placenta y glándulas mamarias. Parte de su actividad catalítica ocurre específicamente sobre posiciones en los residuos de His16 e Ile17 (MMP-3 y MMP-10) ¹³.
4. Matrilisinias: tipo de MMPs que carecen del dominio de hemopexina, Estas comprenden la MMP-7, MMP-26, MMP-9 y MMP-12. Tienen actividad enzimática para degradar el plasminógeno¹³.
5. Metaloproteasas tipo membranales (MT-MMP): un total de 6 miembros de este grupo son proteínas transmembranales o proteínas ancladas a glucosilfosfatidilinositol. Las MT-MMP como MMP-14 o MT1-MMP, MMP-15 o MT2- MMP, MMP-16 o MT3-MMP, y MMP-24 o MT5-MMP corresponde a proteínas transmembranales, mientras que MMP-17 o MT4-MMP y MMP-25 o MT6-MMP corresponden a proteínas ancladas a glucosilfosfatidilinositol (GPI por sus siglas en inglés). Estas tienen la capacidad de degradar varios componentes de la MEC y pueden activar otras MMP¹³.
6. Otras MMPs. Este grupo de MMPs tienen distribución en diversos tejidos y tienen actividades similares a las ya mencionadas¹³. Para más detalles revisar tabla 1.

Tabla 1: Clasificación y propiedades de las metaloproteinasas de matriz. Obtenido de: Pérez-García 2004¹⁴.

TABLA 1. CLASIFICACIÓN DE LAS METALOPROTEINASAS

| <i>Grupo</i> | <i>MMP</i> | <i>Nombre</i> | <i>Sustrato</i> |
|-------------------------------|------------|---|--|
| Colagenasas | MMP-1 | Colagenasa fibroblástica Colagenasa intersticial | Colágenos fibrilares tipos III, I, II, VII y X, agreganos y serpinas |
| | MMP-8 | Colagenasa de los neutrófilos | Colágenos fibrilares I, III y II, agreganos y serpinas |
| | MMP-13 | Colagenasa-3 | Colágeno II |
| Gelatinasas | MMP-2 | Gelatinasa A 72 kDa gelatinasa Colagenasa-4 | Colágenos IV, V, VII y X, elastina |
| | MMP-9 | Colagenasa-5 92 kDa gelatinasa | Colágenos I,IV, V, elastina |
| Estromelisinias | MMP-3 | Estromelisinia-1 | Fibronectina, colágenos IV, V, IX y X, elastina, laminina y proteoglucano |
| | MMP-10 | Estromelisinia-2 | Fibronectina, colágenos III, IV, V, elastina, laminina y proteoglucanos |
| | MMP-11 | Estromelisinia-3 | Muy débilmente: laminina y fibronectina |
| Matrilisinias | MMP-7 | Matrilisinia PUMT-1 Matrina | Proteoglucanos, laminina, fibronectina, elastina, gelatina |
| Metaloelastasa | MMP-12 | Metaloelastasa macrofágica | Elastina, fibronectina, colágeno tipo IV |
| Metaloproteinasas de membrana | MMP-14 | MT1-MMP | Colágenos I, II y III, laminina, gelatina, fibronectina y proteoglucanos. ProMMP-2 |
| | MMP-15 | MT2-MMP | |
| | MMP-16 | MT3-MMP | ProMMP-2 |
| | MMP-17 | MT4-MMP | |
| | MMP-24 | MT5-MMP | ProMMP-2 |
| | MMP-25 | MT6-MMP | Forma parte de la actividad proteolítica leucocitaria |
| Miscelánea | MMP-19 | RASI-1 | Gelatinas |
| | MMP-20 | Enamelsina | Amelogenina |
| | MMP-21 | XMMP | |
| | MMP-22 | CMMP | |
| | MMP-23 | CA-MMP | |
| | MMP-26 | Endometasa | Gelatina tipo I, vitronectina y colágeno desnaturalizado |
| | MMP-27 | | |
| | MMP-28 | Epilisina | |

MMP: metaloproteinasas de la matriz.

Se ha encontrado en cultivos celulares que la actividad de las MMPs puede ser regulada a nivel de 1) la transcripción, 2) en la activación de sus zimógenos precursores y 3) a través de proteólisis.

- 1) La transcripción. Diversos estímulos extracelulares tienen la capacidad de activar el factor de transcripción nuclear del gen que codifica para la MMPs¹¹. Por ejemplo, las citocinas y factores de desarrollo como las interleucinas 1 y 6, el TNF- α (factor de necrosis tumoral), el EGF (factor de desarrollo epidérmico), hormonas, el PDGF (factor derivado de las plaquetas) y el FGF (factor de desarrollo fibroblástico). Todos estos estímulos estimulan la síntesis de MMPs, mientras que los corticosteroides, la heparina y la interleucina 4 (IL-4) inhiben la expresión de los genes MMP¹⁴.
- 2) Activación de zimógenos. Muchas MMPs son sintetizadas y secretadas al citoplasma como moléculas inactivas denominados zimógenos (precursores latentes). La activación de los zimógenos de las MMPs ocurre mediante una modificación proteolítica post traduccional del propeptido¹⁵. En un principio, el aminoácido cisteína en la secuencia conservada PRCGXPD se coordina con el zinc para evitar la unión de moléculas de agua en el sitio activo que será activado por la actividad proteasa ¹⁴.
- 3) Inhibidores tisulares de las MMPs (TIMPs). Son un grupo de enzimas reguladoras endógenas que inhiben a las MMPs activas. Desde su descubrimiento se han descrito al menos 4 tipos catalogadas como TIMP-1, TIMP-2, TIMP-3 y TIMP-4 las cuales funcionan como inhibidores de 23 MMPs reportadas en humanos¹⁶.

III. ANTECEDENTES

En 2010, Volcik et al. (2010), en su estudio sobre los niveles séricos de MMP-7 predicen la aterosclerosis coronaria en humanos. En el análisis se demostró que los niveles séricos de MMP-7 se asociaron con la placa total Carga (OR: 1,37 (IC: 1,02-1,85), $p < 0,05$) en un modelo ajustado por edad, sexo, IMC, clásico factores de riesgo cardiovascular, hsCRP, adiponectina, volumen de grasa pericárdica y medicación. La especificación de la morfología de la placa reveló una asociación significativa de los niveles séricos de MMP-7 con células no calcificadas $P = 0,05$ y placas calcificadas (OR: 1,22 (IC: 1,03-1,45), $p < 0,05$). Por otra parte, la asociación con placas mixtas se perdió en el modelo completamente ajustado. Además, no hubo asociaciones entre los niveles séricos de MMP-9, y la carga total de la placa o la morfología de la placa. Los autores concluyeron que los niveles séricos de MMP-7 se asocian con la carga total de la placa, pero no con la morfología de la placa¹⁷.

En el 2014 Hernández Montoya Jazmín y cols. realizaron un estudio en el Instituto Nacional de Enfermedades Respiratorias Ismael Cosío Villegas, Ciudad de México y encontraron que algunos polimorfismos de las metaloproteinasas asociados al EPOC, el cual podría estar asociado como marcador en el síndrome coronario agudo. Asimismo, describieron la función de las MMPs se ha conocido a través de modelos animales como ratones knock-out para MMPs y concluyeron que el estudio de estos polimorfismos ayudara a futuras terapias¹⁸.

Pérez-Hernández, et. al. (2013) del Departamento de Biología Molecular, Instituto Nacional de Cardiología Ignacio Chávez, México, D.F, sugieren que las MMPs desempeñan un papel en el desarrollo de la aterosclerosis, favoreciendo tanto la formación de la placa aterosclerótica como su eventual ruptura. Esta última fase es la responsable de generar isquemia en el miocardio, manifestándose clínicamente como un síndrome isquémico coronario agudo (SICA). Cuanto mayor es la transcripción de los genes que las producen, mayor es su actividad enzimática. Por consiguiente, el desarrollo de un polimorfismo en estos genes afecta su transcripción, lo cual podría elevar el riesgo de padecer un síndrome coronario agudo (SCA)¹⁹.

En el 2016, Ma et al. Determinaron una asociación entre los niveles de la metalopeptidasa 1 y 7 de matriz con la enfermedad coronaria (CHD) y, diabetes mellitus

tipo 2 (DM-2) en una población china. El análisis demostró asociación entre el polimorfismo del gen MMP-7 y la coexistencia de DM2 y CHD en 794 sujetos, incluidos 378 pacientes con coexistencia T2DM y CHD y 416 controles sanos. El estudio de varios polimorfismos de un solo nucleótido del gen MMP-7 y de los genotipos encontraron una diferencia estadística en la distribución de los genotipos rs1799750 entre el paciente y los grupos control ($P = 0,041$). La frecuencia del genotipo 2G/2G fue de 44,25 y 37,0% entre los pacientes y sujetos control, respectivamente. Por otra parte, la frecuencia del alelo 2G fue de 65,9% entre los pacientes y 59,6% en el grupo control, y esta diferencia resultó ser significativa ($P = 0,010$). También asociaron un índice de masa corporal elevado con el genotipo 2G / 2G. Por lo tanto, MMP-7 rs1799750 puede estar involucrado en el desarrollo de la coexistencia de T2DM y CHD en la población china²⁰.

En términos generales, no existen datos que determinen la frecuencia de polimorfismo reportados en el síndrome coronario agudo. Se tiene registros que los polimorfismos como RS-11568819 de la Metaloproteinasa-7 son marcadores importantes en el desarrollo de SCA. El estudio que se propone en México en pacientes con SCA puede contribuir a la causalidad de este polimorfismo RS-11568819 y su asociación con variables sociodemográficas en la población del sureste de México.

IV.- PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA.

La tasa de morbilidad y mortalidad causada por SCA se han incrementado a nivel mundial y en México. Se tiene registros que las cifras de la población con problemas cardíacos han aumentado con las décadas tanto en hombres, mujeres e inclusive en niños. Diversos factores como la mala alimentación, el estrés, tabaquismo, alcoholismo, y el sedentarismo condicionan el desarrollo de SCA. Existen marcadores de riesgo como el colesterol LDL, dímero D de inflamación como marcadores bioquímicos para el diagnóstico de SCA, sin embargo, los parámetros séricos parecen mostrar limitaciones. Por consiguiente, es importante recurrir a la búsqueda de nuevos marcadores moleculares que nos permitan una predicción más certera del SCA.

Se ha reportado que las metaloproteinasas aumentan después de un infarto al miocardio y al parecer se encuentran asociadas en el desarrollo de enfermedades coronarias como SCA. Además, los niveles séricos de estas proteínas están ampliamente correlacionadas con una disfunción en pacientes con insuficiencia cardíaca. Estudios adicionales son requeridos para identificar nuevos marcadores moleculares de SCA asociadas a las MMP.

V.- JUSTIFICACIÓN

El síndrome coronario agudo presenta una elevación en las tasas de mortalidad y morbilidad e incapacidad, en los países en vías de desarrollo al igual que en los desarrollados. En México, existe una alta variación poblacional debido a los numerosos grupos étnicos lo cual nos hace una población heterogénea con posibles variaciones genéticas. Se han identificado marcadores bioquímicos habituales del SCA, y se ha establecido dichas enzimas como marcadores del daño coronario en pacientes con SCA. Por esto, los genes que codifican a estas enzimas marcadoras como las MMPs son candidatos para determinar el riesgo de enfermedad arterial coronaria (EAC).

En Chiapas, existen pocos laboratorios especializados que se dedican a la labor de determinar si existe riesgos genéticos asociados para sufrir una enfermedad coronaria. La relevancia de este trabajo consiste en la búsqueda de marcadores genéticos asociados al desarrollo del SCA en una población de Chiapas. Los resultados de este trabajo podrían

ser de utilidad para desarrollar estrategias de predicción, prevención y tratamientos individualizados para una población tan heterogénea.

VI. PREGUNTA DE INVESTIGACION

¿El polimorfismo RS 11568819 de la Metaloproteinasa 7 (MMP-7) es considerado un marcador de riesgo cardiovascular en una población del Sureste de Chiapas?

VII.- HIPOTESIS

El polimorfismo RS 11568819 del gen de la Metaloproteinasa 7 (MMP-7) es marcador de riesgo de Síndrome Coronario Agudo en la población del Sureste de Chiapas.

VIII.- OBJETIVOS

8.1.- General

- Determinar el polimorfismo RS 11568819 del gen de la Metaloproteinasa-7 (MMP-7) como marcador de riesgo de SICA.

8.2.- Específicos:

- Determinar la frecuencia genotípica del polimorfismo del gen de la MMP-7 en una población del sureste de Chiapas.
- . Determinar la asociación de las variables clínicas de la población de estudio con el SICA.
- Determinar la asociación del polimorfismo del gen de la MMP-7 como marcador de riesgo SICA.
- Correlacionar las variables clínicas y el polimorfismo con SICA en nuestra población.

IX.- METODOLOGÍA

9.1.- Lugar de estudio

Laboratorio de Investigación del Hospital Regional de Alta Especialidad Ciudad Salud, y Laboratorio de Diagnóstico Molecular del laboratorio escuela de la Facultad de Ciencias Químicas de la Universidad Autónoma de Chiapas.

9.2.- Población de estudio

Pacientes que acuden a la Ciudad de Tapachula Chiapas, de diferentes regiones del estado.

GRUPO CON ENFERMEDAD SICA:

9.2.1.- CRITERIOS DE INCLUSIÓN

- Pacientes con edad de 35 a 80 años.
- Ingresar al estudio debido a haber desarrollado una Enfermedad Coronaria Cardiovascular.
- Presentar un diagnóstico de SCA definido por un especialista con o sin elevación de segmento ST
- Firmar una carta de consentimiento informado

9.2.2.- CRITERIOS DE EXCLUSIÓN

- Ser menor de 35 años y mayor de 80 años.
- Diagnóstico de SCA secundario
- Pacientes hipertensos con o sin tratamiento o con anemia,
- Pacientes con cardiopatías de origen desconocido
- Enfermedad Hematológica, hepática o neoplásica.
- Actividad inflamatoria aguda o crónica.
- Pacientes con consumo excesivo de alcohol.

9.2.3.- GRUPO CONTROL:

- Sujetos que desearon participar en el estudio y firmaron una carta de consentimiento informado.
- Sujetos aparentemente sanos, edad entre 35 a 75 años
- Sin historia de enfermedad cardiovascular.

9.3.- Diseño del estudio

Estudio de casos y controles en una relación 1:2 y con un total de 414 pacientes totales.

Los casos incidentes de SICA fueron comparados con sujetos controles sujetos no enfermos. Los controles fueron seleccionados en base al mismo tiempo de exposición en que se detectó el caso de incidentes.

9.4.- Análisis de la Muestras

Las muestras fueron obtenidas previo a cualquier tratamiento fibrinolítico, antitrombótico, antiplaquetario o procedimientos invasivos. Se recolectaron 5 ml de sangre venosa en un tubo que contenía EDTA como anticoagulante. El ADN genómico fue obtenido mediante la técnica del estuche comercial QAamp DNA Mini de la Marca QIAGEN para pacientes y controles. Los productos de la extracción se almacenaron a -20°C hasta su análisis molecular para determinar el polimorfismo RS 11568819 de la MMP7 utilizando la metodología de la PCR en Tiempo Real por discriminación alélica.

9.5.- Análisis estadístico:

El tamaño de muestra se calculó considerando una confiabilidad del 95% y un poder del 80% y una relación de controles respecto de los casos de SCA de 2:1. Esperando encontrar una razón de momios de 2.5.

El tamaño de la muestra estimado para este estudio se determinó por medio de la fórmula:

$$n = \frac{\left[z_{1-\alpha/2} \sqrt{(c+1)p(1-p)} + z_{1-\beta} \sqrt{cp_1(1-p_1) + p_2(1-p_2)} \right]^2}{c(p_2 - p_1)^2}$$

donde $p = \frac{p_1 + p_2}{2}$ y los valores $z_{1-\alpha/2} = 1,96$

$$y \quad z_{1-\beta} = 0,84$$

Son valores que se obtuvieron de la distribución normal estándar en función del nivel de confianza 95% y un poder del 80%.

Frecuencia de exposición entre los controles: 10%

Odds ratio : 2.5

Nivel de confianza: 95%

Poder estadístico: 80%

Este cálculo indicó que se requerían 138 casos y 276 controles

El análisis estadístico se llevará a cabo en 4 etapas: el primero a través de un análisis descriptivo de cada una de las variables lo cual reflejó frecuencias simples. El segundo consistirá en un análisis bivariado a través de tablas de contingencia con dos niveles (2 x 2) o más niveles (2 x K), para encontrar asociaciones crudas y la estimación del riesgo atribuible a la exposición y la población. El tercer paso se llevó a cabo a través de un análisis multivariado mediante los modelos de regresión logística condicional, en la cuales se incluyeron únicamente las asociaciones que resultaron significativas a través del análisis bivariado. El cuarto paso consistió en un modelo de regresión logística condicional

saturado, en el cual se incluirán únicamente las asociaciones que resultaron significativas a través de modelos de regresión logística. Todos estos análisis se realizarán mediante el paquete estadístico STATA® (versión 13, intercolada).

Análisis de tablas de 2 x 2

| | | Controles | | Total |
|-------|--------------|-----------|--------------|-------|
| | | Expuestos | No expuestos | |
| Casos | Expuestos | R | S | a |
| | No expuestos | T | U | b |
| | Total | c | D | N/2 |

r = casos expuestos y controles expuestos (+ +)

s = casos expuestos pero controles no expuestos (+ -)

t = casos no expuestos y controles expuestos (- +)

u = casos no expuestos y controles no expuestos (- -)

Razón de momios = s/t

Características demográficas y clínicas de los sujetos.

La población de estudio incluyo nueve de las quince regiones socioeconómicas del estado de Chiapas.

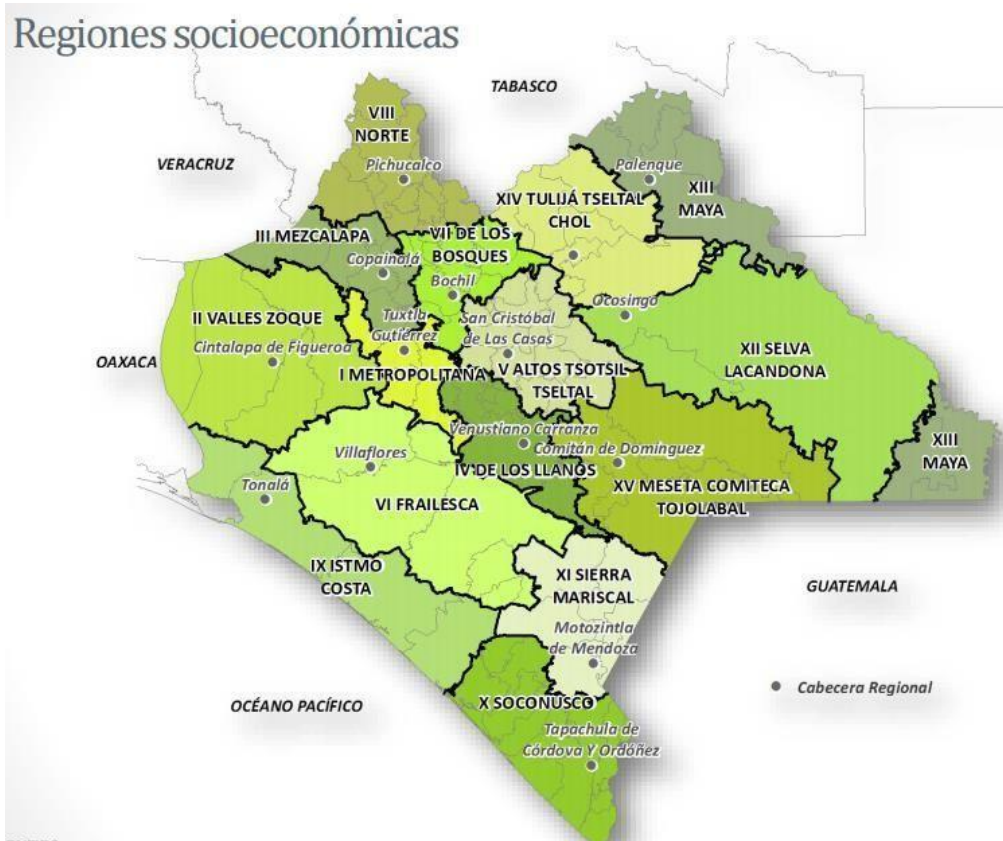


Figura 1.

Regiones socioeconómicas del estado de Chiapas.

Se incluyeron las siguientes regiones;

- Región I metropolitana: incluyendo los municipios de Suchiapa y Tuxtla Gutiérrez.
- Región II valles Zoque: incluyendo los municipios de Cintalapa y Belisario Domínguez.
- Región V Altos Tsotsil Tzeltal: incluyendo los municipios de Amatenango del Valle, San Cristóbal de las Casas y Teopisca.
- Región VI Frailesca: incluyendo los municipios de Ángel Albino Corzo, Villa Corzo, Villa flores, La Concordia.
- Región VII De los Bosques: incluyendo el municipio de Simojovel.
- Región IX Istmo Costa: incluyendo los municipios de Arriaga, Mapastepec, Pijijiapan y Tonalá.

- Región X Soconusco: incluyendo los municipios de; Acacoyagua, Acapetahua, Cacahoatán, Escuintla, Frontera Hidalgo, Huehuetán, Mazatán, Suchiate, Tapachula, Tuzantán.
- Región XI Sierra Mariscal: incluyendo los municipios de; Amatenango de la Frontera, Chicomuselo, Frontera Comalapa, Mazapa de Madero, Siltepec.
- Región XV Meseta Comiteca Tojolabal: incluyendo los municipios de; Comitán de Domínguez, Las Margaritas, Las Rosas, La Trinitaria.

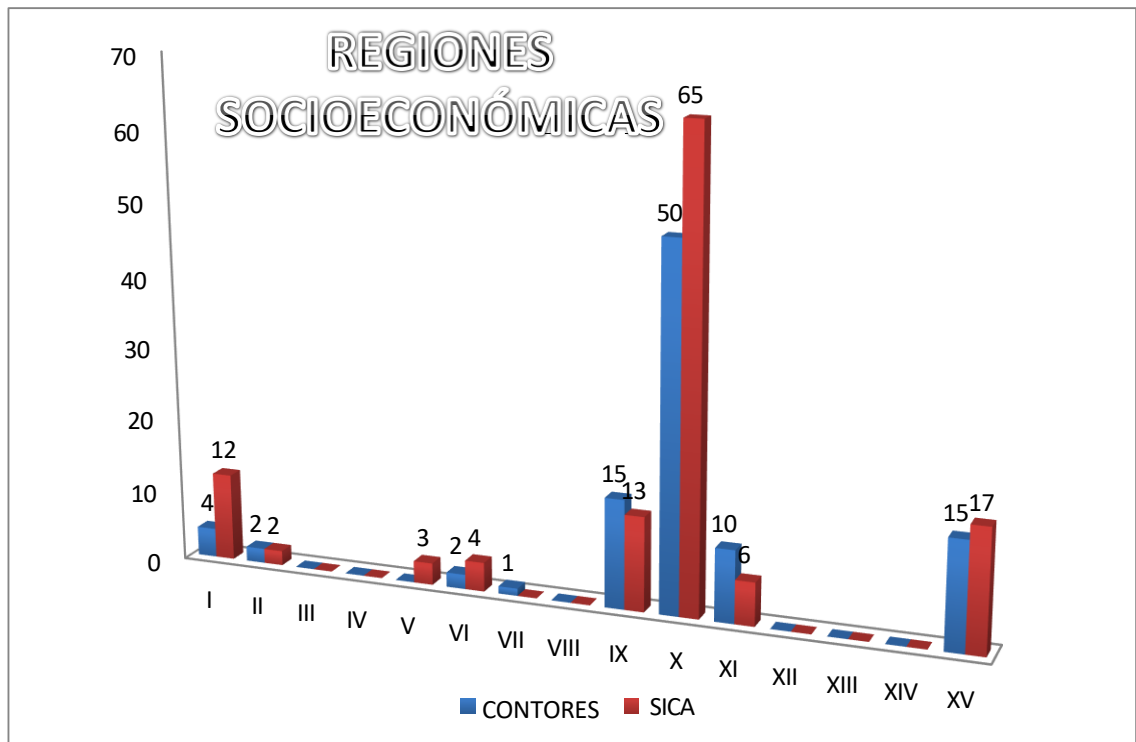


Figura 2. Distribución de los pacientes del grupo de SCA y control incluidos en el estudio, de acuerdo con el lugar de origen y agrupados de acuerdo a sus regiones socioeconómicas.

X.- RESULTADOS

En las características encontradas en el grupo control se puede observar que de los 138 pacientes que conformaron el grupo, existe un mayor porcentaje de hombre (55%) que de mujeres (45%). La edad promedio en el grupo de mujeres fue de 41.9 años \pm 9.02 y en hombres fue de 49.57 años \pm 12.65. En el peso existió una variación en la media aritmética en el grupo de mujeres (69.6) que en el de hombres (76.84), la talla promedio que se encontró para ambos grupos fue de 161.91 cm \pm 8.52. En cuanto a los antecedentes heredofamiliares se encontró que las enfermedades mas frecuentes entre ambos grupos fueron DM2 Y HAS con los siguientes resultados; SICA se encontró en el 18%, DM2 en un 30%, obesidad en 18% y HAS en 30%. Dentro de los antecedentes personales patológicos; los más frecuentes fueron tabaquismo (28.2%), consumo de alcohol (38.4%) y sedentariamo (42.8%) (Tabla 1).

Tabla 1. Características sociodemográficas y clínicas del grupo control (n=138).

| | MUJERES | HOMBRES | TOTAL |
|--|---------------|---------------|---------------|
| | n:61 | n:77 | 138 |
| | 45% | 55% | 100% |
| Características (X DS) | | | |
| Edad | 41.9 (9.02) | 49.57 (12.65) | 45.82 (11.93) |
| Peso | 69.6 (12.32) | 76.84 (13.20) | 73.58 (13.26) |
| Talla | 158.12 (6.21) | 164.87 (8.94) | 161.91 (8.52) |
| ASC | 1.74 (0.16) | 1.85 (0.19) | 1.8 (0.19) |
| Antecedentes Heredofamiliares | | | |
| SICA | 17 (27.8%) | 8 (1%) | 25 (18%) |
| DM2 | 22 (36%) | 20 (25%) | 42 (30%) |
| Obesidad | 13 (21%) | 13 (16%) | 26 (18%) |
| HAS | 18 (29%) | 24 (31%) | 42 (30%) |
| Antecedentes Personales Patológicos | | | |
| Tabaquismo | 29 (47%) | 10 (14.2%) | 39 (28.2%) |
| Alcohol | 31 (50%) | 22 (28.5%) | 53 (38.4%) |
| HAS | 15 (24%) | 9 (11.6%) | 24 (17.3%) |
| DM2 | 12 (19.6%) | 6 (7.7%) | 18 (13.04%) |

| | | | |
|--------------|------------|------------|-------------|
| Obesidad | 21 (34.4%) | 16 (0.7%) | 37 (26.8%) |
| Dislipidemia | 6 (9.8%) | 8 (10.3%) | 14 (10.14%) |
| Sedentarismo | 22 (36%) | 11 (14.2%) | 33 (42.8%) |

En las características encontradas en el grupo de casos se puede observar que de los 114 pacientes que conformaron el grupo, existe un mayor porcentaje de hombre (72%) que de mujeres (28%). La edad promedio en el grupo de mujeres fue de 62.2 ± 10.92 años y en hombres fue de 57.98 ± 11.70 años. En el peso existió una variación en la media aritmética en el grupo de mujeres (64.61) que en el de hombres (75.76), la talla promedio que se encontró para ambos grupos fue de 160.86 ± 9.98 cm. (Tabla 2).

Tabla 2. Características sociodemográficas y clínica de grupo SCA (n=114).

| | MUJERES | HOMBRES | TOTAL |
|--|---------------|---------------|---------------|
| | n:32 | n:82 | 114 |
| | 28% | 72% | 100% |
| Características (X DS) | | | |
| Edad | 62.3(10.92) | 57.98 (11.70) | 59.21 (11.61) |
| Peso | 64.61 (16.34) | 75.76 (14.18) | 72.36 (15.64) |
| Talla | 152.76 (8.05) | 164.48 (8.56) | 160.86 (9.98) |
| ASC | 1.64 (0.24) | 1.79 (0.36) | 1.74 (0.34) |
| Antecedentes Heredofamiliares | | | |
| SICA | 24 (75%) | 63 (76.8%) | 87 (76.31%) |
| DM2 | 13 (40.6%) | 24 (29.2%) | 37 (32.45%) |
| Obesidad | 9 (28.12%) | 13 (17.07%) | 23 (20.17%) |
| HAS | 12 (37.5%) | 20 (24.39%) | 32 (28.07%) |
| Antecedentes Personales Patológicos | | | |
| Tabaquismo | 29 (47%) | 10 (14.2%) | 51 (76.31%) |
| Alcohol | 31 (50%) | 22 (28.5%) | 62 (54.38%) |
| HAS | 15 (24%) | 9 (11.6%) | 82 (71.92%) |
| DM2 | 12 (19.6%) | 6 (7.7%) | 59 (51.75%) |
| Obesidad | 21 (34.4%) | 16 (0.7%) | 21 (18.42%) |
| Dislipidemia | 6 (9.8%) | 8 (10.3%) | 55 (48.24%) |

| | | | |
|--------------|----------|------------|-------------|
| Sedentarismo | 22 (36%) | 11 (14.2%) | 53 (46.49%) |
|--------------|----------|------------|-------------|

El análisis estadístico demostró diferencias significativas entre los grupos casos y controles en las variables sociodemográficas como el sexo, la edad, SICA, Tabaquismo, el consumo del alcohol, HAS, DM2, dislipidemia y sedentarismo (Tabla 3).

Tabla 3. Características generales de los grupos de casos y controles.

| | Controles | SCA | χ^2 | Valor de P |
|--|---------------|---------------|----------|------------|
| | n:138 | n:114 | | |
| | 54.76% | 45.24% | | |
| Sexo (%) | | | | |
| Mujeres | 61 (44.20%) | 32 (28.07%) | 6.9778 | .008253 |
| Hombres | 77 (55.79%) | 82 (71.92%) | | |
| Características X (DS) | | | | |
| Edad | 45.82 (11.93) | 59.21 (11.61) | | <.00001 |
| Peso | 73.58 (13.26) | 72.36 (15.64) | | 0.5421 |
| Talla | 161.91 (8.5) | 160.86 (9.98) | | 0.4161 |
| Antecedentes heredofamiliares | | | | |
| SICA | 25 (18.11%) | 87 (76.31%) | 85.6411 | <.00001 |
| DM2 | 42 (30.40%) | 37 (32.45%) | 0.1185 | .73064 |
| Obesidad | 26 (18.84%) | 23 (20.17%) | 0.071 | .78986 |
| HAS | 42 (30.43%) | 32 (28.07%) | 0.1683 | .6816 |
| Antecedentes personales Patológicos | | | | |
| Tabaquismo | 39 (28.26%) | 51 (44.73%) | 7.3812 | .00659 |
| Alcohol | 53 (38.40%) | 62 (74.69) | 6.4258 | .01124 |
| HAS | 24 (17.39%) | 82 (71.92%) | 76.196 | .00001 |
| DM2 | 18 (13.04%) | 59 (51.75%) | 44.088 | .00001 |
| Obesidad | 37 (26.81%) | 21 (25.60%) | 2.4805 | .1152 |
| Dislipidemia | 14 (10.14%) | 55 (48.24%) | 45.5774 | .00001 |

| | | | | |
|--------------|-------------|-------------|---------|---------|
| Sedentarismo | 33 (23.91%) | 53 (63.09%) | 14.1565 | .000168 |
|--------------|-------------|-------------|---------|---------|

*valor de $p < 0.05$ es estadísticamente significativo.

En la población, el estudio de la frecuencia alélica A o G, no se encontró diferencia significativa ($\chi^2 = 0.0234$, $P = 0.8784$) (Tabla 4).

Tabla 4. Frecuencia alélica en controles y pacientes con SICA.

| FRECUENCIA ALELICA | | | | | |
|--------------------|--------------|--------------|--------------|----------|------------|
| ALELO | TOTAL | CONTROLES | SICA | χ^2 | VALOR DE P |
| A | 351 (0.6964) | 193 (0.6993) | 158 (0.6930) | 0.0234 | 0.878454 |
| G | 153 (0.3036) | 83 (0.3007) | 70 (0.3070) | | |

*valor de $p < 0.05$ es estadísticamente significativo.

Por su parte, el análisis de la frecuencia genotípica A/A, A/G y G/G, los resultados demostraron que los individuos no expresan la cualidad del fenotipo y no hay diferencia significativa ($\chi^2 = 0.0362$, $P = 0.982$) (Tabla 5).

Tabla 5. Frecuencia genotípica de controles y pacientes con SICA.

| FRECUENCIA DE GENOTIPO | | | | | |
|------------------------|-----------|-----------|----------|----------|------------|
| GENOTIPO | TOTAL | CONTROLES | SICA | χ^2 | VALOR DE P |
| A/A | 121 (48%) | 67 (49%) | 54 (47%) | 0.0362 | 0.982 |
| A/G | 109 (43%) | 59 (43%) | 50 (44%) | | |
| G/G | 22 (9%) | 12 (9%) | 10 (9%) | | |

*valor de $p < 0.05$ es estadísticamente significativo.

Respecto a la variabilidad genética, el análisis del equilibrio de Hardy-Weinberg en los grupos control y el grupo de casos no mostraron diferencia significativa ($P \geq 0.7155$ 0.982) (Tabla 6).

Tabla 6. Equilibrio de Hardy-Weinberg en el grupo control y el grupo de casos.

| EQUILIBRIO HARDY-WEINBERG | | | | | | |
|---------------------------|-----------|-----|-----|--------|-----|------------|
| GRUPOS | GENOTIPOS | | | ALELOS | | VALOR DE P |
| | A/A | A/G | G/G | A | G | |
| AMBOS | 121 | 109 | 22 | 351 | 153 | 0.7155 |
| CONTROL | 67 | 59 | 12 | 193 | 83 | 0.8459 |
| SICA | 54 | 50 | 10 | 158 | 70 | 0.7427 |

*Si el valor de P <0.05 no hay equilibrio de Hardy-Weinberg.

El análisis de asociación se llevó a cabo considerando los genes codominante, dominante, recesivo y el log aditivo entre la población control y pacientes con SICA. Los resultados demostraron que el modelo codominante correspondió a la comparación de los genotipos heterocigoto A/G como el mas frecuente y el homocigoto G/G como menos frecuentes. El modelo dominante consideró la resta A/G-G/G de los genotipos heterocigoto y homocigoto (portadores del alelo menos frecuente, respectivamente) y su comparación con el genotipo homocigoto que contenía el alelo más frecuente (A/A). Un resultado similar fue encontrado en el modelo se realizaron en el modelo recesivo (Tabla 7).

Si bien, los valores de OR (odds ratio) indicaron que un valor mayor a 1 corresponde a un incremento de riesgo de SICA comparado con valores menores a 1 indica una reducción en el riesgo de desarrollar la enfermedad. No obstante, los valores de OR y los valores de P, indicaron que no existe asociación estadística entre el polimorfismo evaluado RS- 11568819 del gen de la Metaloproteinasa-7 (MMP-7) como marcador de riesgo de SICA.

Tabla 7. Asociación estadística entre los modelos de asociación codominante, dominante y recesivo en pacientes controles y casos de la población de estudio.

| MODELOS DE ASOCIACIÓN | | | | | |
|-----------------------|----------|------------|------------|------------------|---------|
| MODELO | GENOTIPO | CONTROL | SICA | OR (95% CI) | VALOR P |
| CODOMINANTE | A/A | 67 (48.5%) | 54 (47.4%) | 1 (Referencia) | 0.98 |
| | A/G | 59 (42.8%) | 50 (43.9%) | 1.56 (0.63-1.77) | |
| | G/G | 12 (8.7%) | 10 (8.8%) | 1.3 (0.42-2.58) | |
| DOMINANTE | A/A | 67 (48.5%) | 54 (47.4%) | 1 (Referencia) | 0.85 |
| | A/G-G/G | 71 (51.5%) | 60 (52.6%) | 1.05 (0.64-1.72) | |
| RECESIVO | A/A-A/G | 126(91.3%) | 104 (91.2) | 1 (Referencia) | 0.98 |
| | G/G | 12 (8.7%) | 10 (8.8%) | 1.02 (0.42-2.43) | |
| LOG-ADITIVO | --- | --- | --- | 1.03 (0.70-1.52) | 0.88 |

*valor de $p < 0.05$ es estadísticamente significativo.

XI. DISCUSION.

Este estudio se centró en el análisis del polimorfismo RS 11568819 del gen de las metaloproteinasas de matriz MMP-7 y la asociación de las variables sociodemográficas en el desarrollo de síndrome coronario agudo (SCA) en una población del sureste de México. Los resultados indicaron que el polimorfismo RS 11568819 no está asociado con el desarrollo de esta patogénesis. El gen MMP-7 es localizado en el cromosoma 11q21-q22 y contiene 13 exones²¹. Se han identificado dos polimorfismos de un solo nucleótido (SNPs, por sus siglas en inglés), el primero conocido como RS 11568818 (-181 A/G) y el segundo como RS 11568819 (-153 C/T)²². Las metaloproteinasas de matriz tiene un papel importante en proceso de iniciación del síndrome coronario agudo²³. Si bien, en la literatura se reporta que los polimorfismos en los genes MM (MMP7, MMP-9, MMP-2) suelen estar asociados a enfermedades cardiovasculares, infarto de miocardio agudo, enfermedades autoinmunes como la esclerosis múltiple, artritis reumatoide y enfermedades genéticas como cánceres^{24, 25}.

A pesar que nuestros resultados indicaron que no hubo diferencias significativas entre los casos y controles lo cual sugiere que el polimorfismo puede no predisponer a la enfermedad. Existe información limitada sobre la frecuencia de éste polimorfismo y otros (MMP-7 Y TIMP-2) que están implicados en el desarrollo de infartos y SICA población de México. Un estudio indica que en la población mexicana el polimorfismo MMP7-153 (RS 11568819) parece ser un marcador de susceptibilidad para desarrollar infarto²⁶. Además, el polimorfismo MMP2-1575 A/G (RS 243866) incrementa más de 4 veces el riesgo de desarrollar un infarto al miocardio en pacientes comparado con los individuos sanos²⁶. De manera similar un estudio demostró que en una población europea, los genotipos del polimorfismo de MMP-7 C-153T (RS 11568819) no hubo diferencia significativa entre los grupos control y el grupo de casos, pero, si a la frecuencia de alelos de C-153T²⁷.

En estudios previos se han estudiado polimorfismos del gen de MMP-7 y su relación con enfermedades como el cáncer. Por ejemplo, los genes relacionados a polimorfismos MMP-7 se han involucrado a procesos patológicos como el desarrollo de patologías asociadas al cáncer gástrico y colorectal³⁰. Sin embargo, otro estudio demostró que el polimorfismo RS 11568818 no fue correlacionado con la susceptibilidad al desarrollo de cáncer de pecho en una población del oeste de Irán³¹. No obstante, se deben realizar mas estudios en diferentes poblaciones para esclarecer nuestro entendimiento sobre los factores genéticos que condicionan el desarrollo de SAC.

XII. - CONCLUSIONES.

El análisis de asociación de genes codominante, dominante y recesivo no mostró diferencia significativa entre los grupos casos y controles.

Las variables clínicas, como la edad, el tabaquismo, el alcohol, diabetes mellitus 2 e hipertensión arterial se consideran asociadas al desarrollo del SCA.

Las frecuencias alélicas más frecuentes son A/A, /AG G/G fueron significativas en nuestra población y acorde a lo reportado fueron significativas

Los valores odds ratio indicaron el alelo codominante A/G incrementa 1.56 veces más el riesgo de desarrollar síndrome coronario agudo (SCA)

El polimorfismo RS 11568819 del gen MMP-7 parece ser un biomarcador asociado al desarrollo de SCA. No obstante, más estudios son necesarios para entender el mecanismo genético del desarrollo del SCA

XIII. - REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. WORLD HEART REPORT 2023.
2. 4. World Health Organization. Cardiovascular Diseases https://www.who.int/healthtopics/cardiovascular diseases#tab=tab_1. (2023).
3. Global Atlas on Cardiovascular Disease Prevention and Control. Geneva: World Health Organization, 2011.
4. Singh A, Museedi AS, Grossman SA. Acute Coronary Syndrome. [Updated 2023 Jul 10]. In: StatPearls [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2023.
5. Wang S, Dai YX, Chen LL, Jiang T, et al. (2015). Effect of IL-1 β , IL-8, and IL-10 polymorphisms on the development of myocardial infarction. *Genet. Mol. Res.* 14: 12016-12021.
6. Longmore M, 2014. Oxford handbook of clinical medicine (Oxford medical handbooks).9th Edition.Oxford University press.
7. Singh A, Museedi AS, Grossman SA. Acute Coronary Syndrome. [Updated 2023 Jul 10]. In: StatPearls [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2024 Jan-. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK459157/>
8. Theofilis P, Oikonomou E, Chasikidis C, Tsioufis K, Tousoulis D. Pathophysiology of Acute Coronary Syndromes-Diagnostic and Treatment Considerations. *Life (Basel)*. 2023. 13(7):1543
9. Aminuddin A, Cheong SS, Roos NAC, Ugusman A. Smoking and Unstable Plaque in Acute Coronary Syndrome: A Systematic Review of The Role of Matrix Metalloproteinases. *Int J Med Sci*. 2023. 20(4):482-492.
10. Deqiang Yuan, Jiapeng Chu, Jun Qian, Hao Lin, Guoqi Zhu, Fei Chen, Xuebo Liu. New Concepts on the Pathophysiology of Acute Coronary Syndrome. *Rev. Cardiovasc. Med*. 2023. 24(4), 112
11. Kapoor C., Vaidya S., Wadhwan V., Kaur G., Pathak A. Seesaw of matrix metalloproteinases (MMPs) *J. Cancer Res. Ther.* 2016;12:28-35. doi: 10.4103/0973-1482.157337.
12. Cui, N.; Hu, M.; Khalil, RA Atributos bioquímicos y biológicos de las metaloproteinasas de matriz. *Prog. Mol. Biol. Transl. Sci.* 2017.147:1-73.

13. Amălinei C, Căruntu ID, Bălan RA. Biology of metalloproteinases. *Rom J Morphol Embryol.* 2007;48(4):323-34.
14. Pérez-García LJ. Metaloproteinasas y piel. *Actas Dermosifiliogr.* 2004;95:413-23
15. Yamamoto K, Murphy G, Troeberg Linda. Extracellular regulation of metalloproteinases. *Matrix Biology.* 44-46. 2015-255-263,
16. Brew K, Nagase H. The tissue inhibitors of metalloproteinases (TIMPs): an ancient family with structural and functional diversity. *Biochim Biophys Acta.* 2010;1803(1):55-71.
17. Volcik KA, Campbell S, Chambless LE, Coresh J, Folsom AR, Mosley TH, Ni H, Wagenknecht LE, Wasserman BA, Boerwinkle E. MMP2 genetic variation is associated with measures of fibrous cap thickness: The Atherosclerosis Risk in Communities Carotid MRI Study. *Atherosclerosis.* 2010. 210:188-93.
- Hernández-Montoya J, Perez-Rubio G, Ramos J, Montaña M, Ramos C, Ramírez-metaloproteinasas de matriz extracelular en la EPOC. *Neumología y cirugía de tórax.* 73. 128-137. 10.35366/51627.
18. Pérez Hernández N, Ibanes Gutiérrez C, Vargas Alarcón G, Martínez Rodríguez IE, Valente Acosta B. Participación de las metaloproteinasas de matriz en el síndrome isquémico coronario agudo (SICA). *Gaceta Médica de México.* 2013. 149:655-667
19. Ma YZ, Jiang QY, Kong DQ. Association between matrix metalloproteinase 1 and type 2 diabetes mellitus coexisting with coronary heart disease in a Han Chinese population. *Genet Mol Res.* 2016. 10;15(2).
20. Piperi C, Papavassiliou AG. Molecular mechanisms regulating matrix metalloproteinases. *Curr Top Med Chem.* 2012;12:1095-112.
21. Jormsjo S, Whatling C, Walter DH, Zeiher AM, Hamsten A, Eriksson P. Allele-Specific Regulation of Matrix Metalloproteinase-7 Promoter Activity Is Associated With Coronary Artery Luminal Dimensions Among Hypercholesterolemic Patients. *Arterioscler Thromb Vasc Biol.* 2001;21(11):1834-1839
22. Ikeda U, Shimada K. Matrix metalloproteinases and coronary artery diseases *Clin Cardiol,* 2003. 26. 55-59
23. Ye S. Influence of matrix metalloproteinase genotype on cardiovascular disease susceptibility and outcome. *Cardiovasc Res,* 69 (2006): 636-645.
24. Zhang J, X. Jin, S. Fang, R. Wang, Y. Li, N. Wang, et al. The functional polymorphism in the matrix metalloproteinase-7 promoter increases susceptibility to esophageal squamous

cell carcinoma, gastric cardiac adenocarcinoma and non-small cell lung carcinoma *Carcinogenesis*, 26 (2005). 1748-1753).

25. Rodríguez-Pérez JM, Vargas-Alarcón G, Posadas-Sánchez R, Zagal-Jiménez TX, Ortiz-Alarcón R, Valente-Acosta B, Tovilla-Zárate C, Nostroza-Hernández C, Pérez-Méndez O, Pérez-Hernández N. rs3918242 MMP9 gene polymorphism is associated with myocardial infarction in Mexican patients. *Genet Mol Res*. 2016 Mar 4;15(1):15017776.

26. Alp E, Yilmaz A, Tulmac M, Ugras Dikmen A, Cengel A, Yalcin R, Menevse ES. Analysis of MMP-7 and TIMP-2 gene polymorphisms in coronary artery disease and myocardial infarction: A Turkish case-control study. *Kaohsiung J Med Sci*. 2017. 33(2):78-85.

27. Hojo Y, Ikeda U, Ueno S, Arakawa H, Shimada K. Expression of matrix metalloproteinases in patients with acute myocardial infarction. *Jpn Circ J*. 2001, 65:71-75.

28. Kai H, Ikeda H, Yasukawa H, Kai M, Seki Y, Kuwahara F, Ueno T, Sugi K, Imaizumi T. Peripheral blood levels of matrix metalloproteinases-2 and -9 are elevated in patients with acute coronary syndrome. *J Am Coll Cardiol*. 1998; 32: 368-372

29. Zare M, Jafari-Nedooshan, Aghili K, Ahrar H, Jarahzadeh MH, Seifi-Shalamzari N, Zare-Sheneh M, Neamatzadeh H. Association of MMP-7 -181a>G polymorphism with colorectal cancer and gastric cancer susceptibility: a systematic review and meta-analysis. *ABCD Arq Bras Cir Dig*. 2019;32(3):e1449.

30. Yari K, Rahimi Z, Payandeh M, Rahimi Z. MMP-7 A-181G Polymorphism in Breast Cancer Patients from Western Iran. *Breast Care (Basel)*. 2015. 10(6):398-402.