

Genética de la enfermedad arterial coronaria prematura en el mexicano

Rosalinda Posadas-Sánchez,¹  Giovanni Fuentevilla-Álvarez¹  y Gilberto Vargas-Alarcón^{2*} 

¹Departamento de Endocrinología; ²Departamento de Biología Molecular y Dirección de Investigación. Instituto Nacional de Cardiología Ignacio Chávez, Ciudad de México, México

Resumen

La enfermedad arterial coronaria es un padecimiento crónico y multifactorial, considerado un problema de salud en el mundo. En su desencadenamiento participan factores ambientales y genéticos. Diversos estudios, incluyendo los del genoma completo y de genes candidatos, han sugerido la participación de múltiples genes en el desarrollo de esta patología. Sin embargo, la mayoría de estas investigaciones se ha realizado en poblaciones caucásicas y orientales. Se ha identificado que los mexicanos presentan una mezcla de genes caucásicos, indígenas y africanos, composición que varía conforme al sitio del país donde se analice. Considerando lo anterior, los resultados de estudios realizados en otras poblaciones no pueden aplicarse a los mexicanos. En 2008, por iniciativa del doctor Carlos Posadas Romero, se inició el proyecto GEA (Genética de la Enfermedad Aterosclerosa), con el objetivo de generar conocimiento sobre los factores ambientales y genéticos que contribuyen a la enfermedad arterial coronaria prematura en la población mexicana. La presente revisión muestra la participación de la genética en el desarrollo de la enfermedad arterial coronaria prematura en los mexicanos, con base en los resultados obtenidos en la cohorte GEA.

PALABRAS CLAVE: Aterosclerosis. Enfermedad arterial coronaria prematura. Población mexicana. Polimorfismos.

Genetics of the premature coronary artery disease in Mexicans

Abstract

Coronary artery disease (CAD) is a chronic and multifactorial disease, considered a global health problem. Environmental and genetic factors participate in its development. Various studies, including whole genome and candidate gene studies, have suggested the participation of multiple genes in developing this pathology. However, most of these studies have been conducted in Caucasian and Eastern populations. Studies conducted on the Mexican population show that Mexicans have a mixture of Caucasian, Indigenous, and African genes, this mixture varies according to the site of the Mexican Republic being analyzed. Given this, studies conducted in other populations cannot be applied to Mexicans. In 2008, at the initiative of Dr. Carlos Posadas Romero, the GEA (Genetics of Atherosclerotic Disease) project was launched, whose objective is to generate knowledge about environmental and genetic factors in patients with premature CAD (pCAD). The present review shows the participation of genetics in the development of pCAD in Mexicans, based on the results obtained in the GEA cohort.

KEYWORDS: Atherosclerosis. Premature Coronary Artery Disease; Mexican Population; Polymorphisms.

*Correspondencia:

Gilberto Vargas-Alarcón

E-mail: gvargas63@yahoo.com

Fecha de recepción: 12-12-2024

Fecha de aceptación: 30-01-2025

DOI: 10.24875/GMM.24000435

Gac Med Mex. 2025;161:79-88

Disponible en PubMed

www.gacetamedicademexico.com

0016-3813/© 2025 Academia Nacional de Medicina de México, A.C. Publicado por Permanyer. Este es un artículo open access bajo la licencia CC BY-NC-ND (<http://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/4.0/>).

Epidemiología

La enfermedad arterial coronaria (EAC) es la causa principal de muerte en las naciones industrializadas de Occidente y en numerosos países con economías emergentes. La morbilidad por EAC tiene grandes diferencias en las diversas poblaciones del mundo. Es más alta en Estados Unidos y en los países del norte de Europa, mientras que las tasas son bajas en Japón y en algunos países del Mediterráneo.¹ En México, por muchos años fue considerada una entidad poco frecuente. Sin embargo, en la segunda mitad del siglo pasado, su prevalencia se incrementó gradual y progresivamente hasta alcanzar el primer lugar como causa de mortalidad en la población.^{2,3} Afecta tanto a hombres como a mujeres, pero en los primeros su aparición es a edad más temprana, mientras que en las mujeres suele tener un peor pronóstico.⁴ Actualmente, un número considerable de casos ocurre en jóvenes, grupo caracterizado por alta actividad económica, por lo que el costo social del padecimiento es muy importante.

Fisiopatología

La EAC es una consecuencia del desarrollo de la aterosclerosis, una patología crónica de evolución lenta que impacta las arterias de mediano y gran calibre, que se manifiesta clínicamente cuando ocurre trombosis.⁵ La conceptualización de la aterosclerosis ha evolucionado desde su concepción como un proceso pasivo de acumulación de colesterol en la pared vascular hacia su definición como una patología inflamatoria crónica.

La placa aterosclerótica se caracteriza por la acumulación de lípidos en la pared vascular, acompañada de células del sistema inmune como macrófagos, células T y mastocitos. Los macrófagos son los encargados de fagocitar a las partículas de LDL oxidadas, formando lo que se conoce como células espumosas, las cuales son rodeadas por una capa fibrosa a través de la acción de células vasculares del músculo liso. La lesión inicial, denominada estría grasa, se caracteriza por un depósito subendotelial de lípidos, células espumosas cargadas con colesterol y células T.⁶ Con el transcurso del tiempo, se complica con la presencia de células apoptóticas, necróticas, residuos celulares y cristales de colesterol, y se constituye un centro necrótico en la lesión. Esta estructura está revestida por una capa fibrosa de espesor variable. La región

superior, denominada hombro de la lesión, se encuentra infiltrada con células T activadas, macrófagos y mastocitos, los cuales generan mediadores proinflamatorios y enzimas. La expansión de la placa puede inducir estenosis y reducir la luz del vaso, contribuyendo de este modo a la isquemia del tejido adyacente.

La trombosis surge posterior a la ruptura de la placa, exponiendo material trombogénico presente en el epicentro de la lesión; se produce agregación plaquetaria, coagulación y la formación de un trombo que puede obstruir la luz del vaso, o bien, desprenderse un coágulo capaz de obstruir el flujo sanguíneo de un vaso en una localización distante al lugar de procedencia. La aterotrombosis desencadena isquemia, lo que resulta en infarto agudo de miocardio o infarto cerebral (Figura 1).

Factores de riesgo cardiovascular

Los precursores de la aterosclerosis han sido identificados por estudios epidemiológicos prospectivos realizados en poblaciones de varios países. Entre los factores de riesgo cardiovascular están las dislipidemias (hipercolesterolemia, hipertrigliceridemia y los valores bajos del colesterol de las lipoproteínas de alta densidad [colesterol-HDL]), la hipertensión arterial sistémica, el tabaquismo, la obesidad y la diabetes *mellitus*.⁷ Por otro lado, varios estudios han demostrado que la historia familiar positiva de EAC prematura (antes de los 55 años de edad en hombres y antes de los 65 años en mujeres) es un factor de riesgo importante para padecer la enfermedad, incluso después de ajustar por otros factores de riesgo conocidos.⁸⁻¹¹ La complejidad genética de la susceptibilidad a padecer EAC parece ser considerable y, además, cada uno de los numerosos factores de riesgo clínicos para la EAC tiene su propia base genética compleja.¹²

Antecedentes familiares y genéticos de la enfermedad coronaria

La presencia de enfermedad cardiovascular en varios integrantes de una misma familia está relacionada con una serie de factores de riesgo específicos para enfermedad cardiovascular, tanto convencionales como relacionados con el estilo de vida, en cada uno de los cuales están involucrados elementos ambientales y genéticos. Los pacientes con antecedentes familiares de EAC presentan tasas más

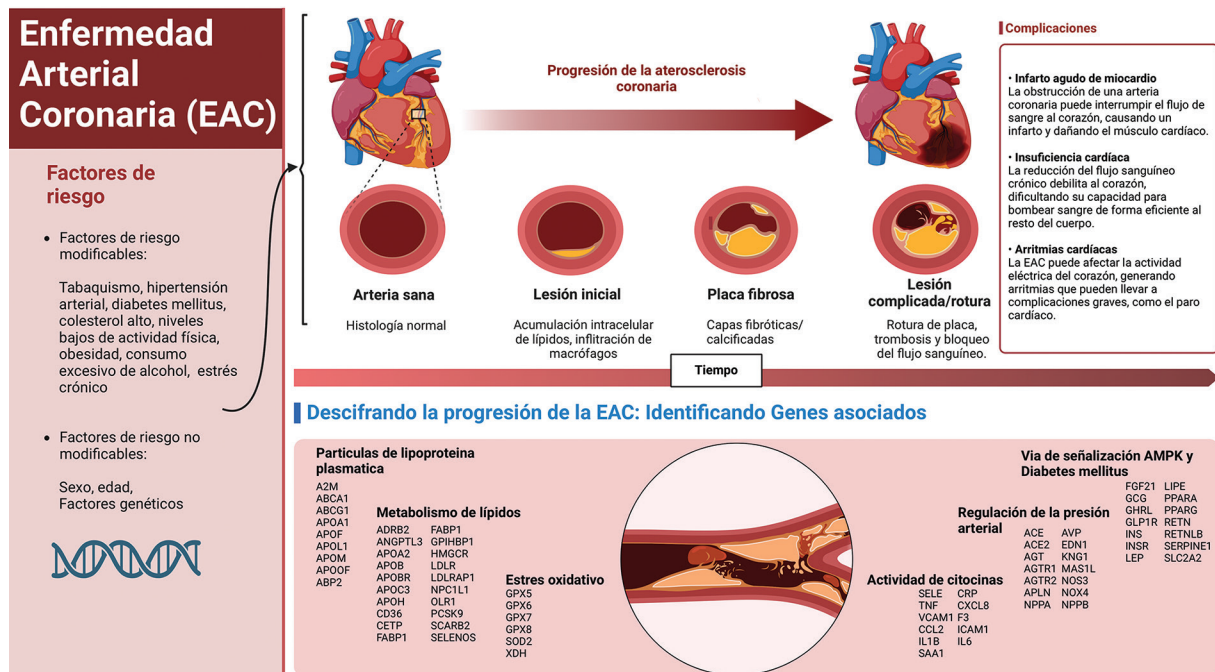


Figura 1. Progresión de la enfermedad arterial coronaria (EAC) y factores asociados. Se muestran los factores de riesgo modificables y no modificables, junto con las fases de desarrollo de la aterosclerosis coronaria, desde una arteria sana hasta la lesión complicada. Se presentan las principales complicaciones de la EAC y los genes asociados a distintos procesos patológicos, como el metabolismo de lípidos, el estrés oxidativo y la regulación de la presión arterial.

elevadas de factores de riesgo tradicionales para enfermedad cardiovascular, lo cual reduce las posibilidades de prevención.

Los antecedentes familiares de enfermedad cardiovascular incrementan el riesgo de padecer enfermedad cardiovascular (45 % más común en personas con hermanos afectados), accidente cerebrovascular (50 % más frecuente en individuos con parientes de primer grado), fibrilación auricular (80 % más probable en personas con antecedentes de la enfermedad en sus padres), insuficiencia cardíaca (con probabilidad 70 % más alta en individuos con antecedentes familiares positivos en sus progenitores) y enfermedad arterial periférica (con probabilidad 80 % más alta en individuos con antecedentes familiares positivos). El incremento de la enfermedad cardiovascular se debe a la influencia conjunta de factores genéticos, epigenéticos y ambientales.¹³

La presencia de enfermedad cardiovascular en una familia podría estar vinculada con ciertos comportamientos específicos como fumar y consumir alcohol, o factores de riesgo cardiovascular como la hipertensión, la diabetes mellitus y la obesidad. Estos factores, a su vez, tienen una influencia ambiental y genética. A diferencia de los factores de riesgo de la

genética mendeliana, en la cual una mutación suele ser la causa directa de una enfermedad, los elementos que influyen en una característica compleja pueden incrementar la probabilidad de desarrollar la condición sin necesariamente desencadenarla. El impacto de cualquier factor que contribuya al riesgo puede ser de magnitud reducida, pero extenderse ampliamente en una población; también puede ser significativo, pero afectar a una minoría o incrementar el riesgo en presencia de factores ambientales.

Los antecedentes familiares de infarto agudo de miocardio en el lado paterno elevan significativamente el riesgo de desarrollar esta enfermedad en los hombres y duplican las probabilidades de padecerlo. En las mujeres, el riesgo se incrementa en aproximadamente 70 %.^{11,14} Los antecedentes de infarto agudo de miocardio en ambos padres aumentan la probabilidad de desarrollar la enfermedad, sobre todo si uno de ellos sufrió un infarto a una edad temprana.^{8,15}

La investigación sobre la enfermedad cardiovascular en hermanos ha demostrado que existe un incremento de 45 % en la probabilidad de padecer la enfermedad, tanto en hombres como en mujeres, después de considerar los factores de riesgo cardiovascular.¹⁶

El antecedente familiar de angina de pecho, infarto agudo de miocardio, angioplastia o cirugía de revascularización temprana aumenta el riesgo de mortalidad en aproximadamente 40 %, tanto por enfermedad coronaria como por enfermedad cardiovascular.^{17,18} En una investigación en el ámbito internacional que abarcó a personas menores de 55 años con síndrome coronario agudo, se observó que un porcentaje mayor de mujeres (28 %) que de hombres (20 %) tenía antecedentes familiares positivos de enfermedad coronaria. No obstante, en comparación con los pacientes sin antecedentes familiares, aquellos con antecedentes familiares de EAC presentaron una mayor frecuencia de factores de riesgo cardiovascular tradicionales, como dislipidemia y obesidad. Las mujeres con antecedentes familiares presentaron una mayor frecuencia de cada uno de los factores de riesgo convencionales (obesidad, diabetes mellitus, dislipidemia e hipertensión), con excepción del tabaquismo.^{19,20}

Genética

Aunque continuamente aparecen reportes sobre nuevos marcadores genéticos para la enfermedad cardiovascular, todavía falta mucho por entender sobre las bases genómicas de la EAC. Estudios recientes que han utilizado diferentes estrategias complementarias entre sí, como los de genes candidatos, ligamiento y escrutinio del genoma completo, realizados principalmente en poblaciones caucásicas y asiáticas, han identificado diversas variantes genéticas o polimorfismos que pueden conferir susceptibilidad para aterosclerosis y EAC. Entre los polimorfismos identificados mediante estudios de escrutinio del genoma completo destacan las variantes rs10757274 y rs1412831, cercanas a los genes *CDKN2a* y *CDKN2B*,^{21,22} cuya asociación con EAC se ha replicado en todas las poblaciones estudiadas hasta el momento. Este tipo de estudios y el análisis de genes candidatos en algunas poblaciones han identificado polimorfismos en genes relacionados con el metabolismo de carbohidratos y lípidos asociados a EAC: han sido reportados genes como *ABCA1*, *PPARG*, *LPL*, *CETP* y *LIPC*.²³⁻²⁶

Otros trabajos han reportado polimorfismos en regiones promotoras de genes que codifican citocinas pro y antiinflamatorias asociadas a la susceptibilidad a desarrollar EAC, entre los que destacan los de los genes de IL-6,^{27,28} IL-10²⁹ e IL-1,³⁰ así como los del gen del factor de necrosis tumoral alfa.^{29,31-33} Si bien los resultados no siempre han sido consistentes, las

evidencias sugieren que tanto los polimorfismos comunes como las variantes raras en genes que participan en el metabolismo de lípidos y en la cascada inflamatoria están involucrados en la etiología de la EAC.³⁴⁻³⁶ La complejidad de los mecanismos involucrados en el desarrollo de la EAC se define por la extensa red de genes que participan en su fisiopatología. Las interacciones pueden ser visualizadas mediante redes de interacción genética, como las generadas por la herramienta STRING,³⁷ que evidencian la relación entre diferentes rutas metabólicas. En un análisis de interacción genética en el que se tomaron en cuenta genes asociados a la progresión de la EAC identificados en diferentes trabajos, se detectaron ocho grupos relacionados con lipoproteínas, metabolismo de lípidos, señalización de AMPK, diabetes mellitus, complejos lipoproteicos, regulación de la presión arterial, hemostasia, actividad de citocinas y desintoxicación de especies reactivas, que incluyen un total de 132 genes, los cuales mantienen una relación importante (Figura 2).

Cada uno de estos grupos representa un conjunto de rutas biológicas interconectadas que, al alterarse, contribuyen de manera conjunta a la predisposición a EAC; la red de interacción refuerza la idea de que se trata de una enfermedad multifactorial,^{38,39} en la que las variaciones en múltiples genes y sus interacciones son necesarias para desencadenar el proceso aterosclerótico.⁴⁰ Este enfoque de red permite visualizar cómo estas rutas se entrelazan y colaboran, no de forma aislada, sino como parte de un sistema biológico complejo.^{41,42}

El análisis de enriquecimiento de términos de Gene Ontology⁴³ y las rutas de la base de datos KEGG (Kyoto Encyclopedia of Genes and Genomes)⁴⁴ permiten identificar procesos biológicos, funciones moleculares y componentes celulares relevantes en los que están involucrados los genes previamente agrupados.

La figura 3 muestra la vía de señalización de la cardiomiopatía (KEGG pathway: hsa05415). En este diagrama, cada recuadro representa diferentes moléculas, proteínas, genes y metabolitos involucrados en la progresión de la cardiomiopatía diabética. Los elementos coloreados en rojo indican los genes o proteínas identificados o que tienen algún nivel de enriquecimiento según el análisis de String y Gene Ontology realizado, donde se observa la resistencia a la insulina y al metabolismo de la glucosa en el cardiomiocito y otras células, como los fibroblastos y las células endoteliales. El estrés oxidativo y la

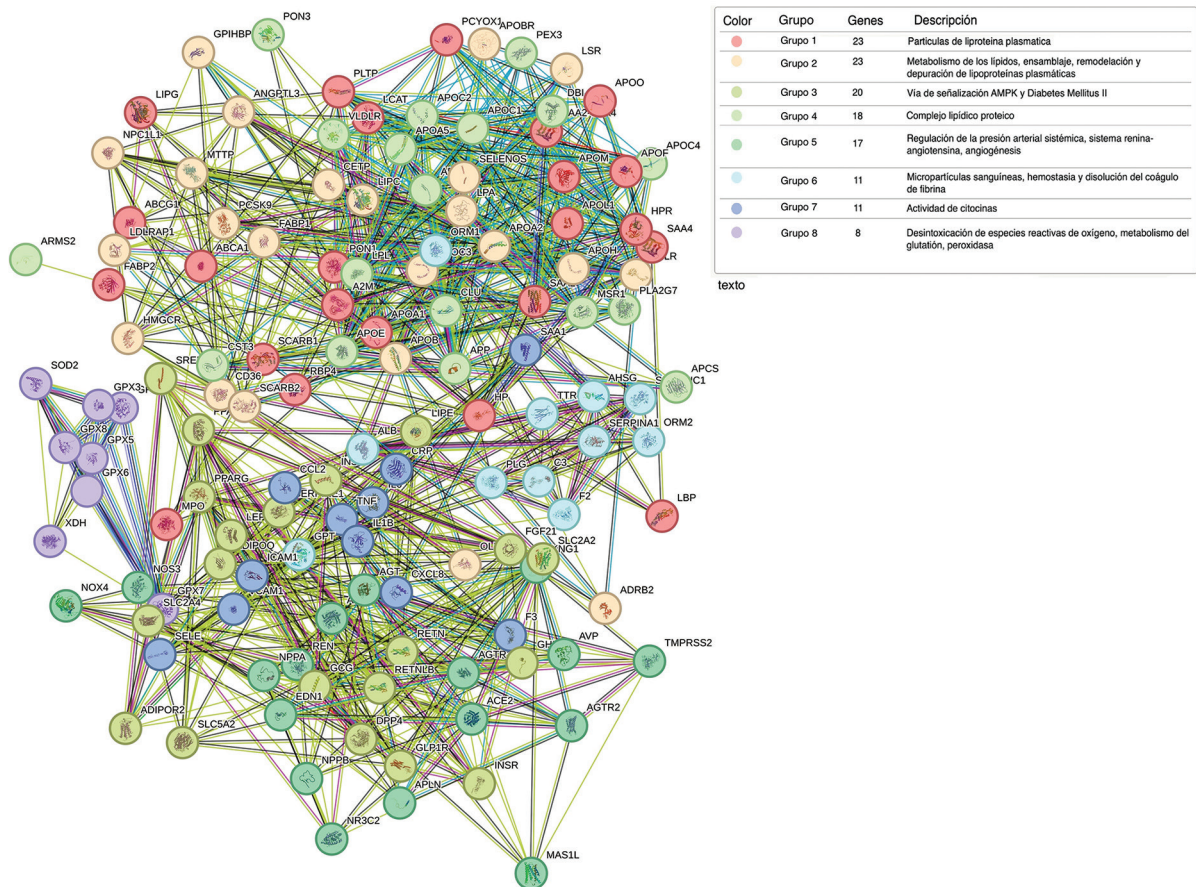


Figura 2. Grupos de interacción generada en STRING para proteínas relacionadas con la progresión de la EAC. Cada grupo está coloreado según su función biológica principal, representando subprocessos específicos.

producción de ROS (especies reactivas de oxígeno, por sus siglas en inglés)⁴⁵ tienen una implicación en la vía de señalización de los receptores activados por proliferadores de peroxisomas (PPAR)⁴⁶ y del factor de crecimiento transformante beta (TGF- β),⁴⁷ que a su vez se encuentran relacionados con la fibrosis y la remodelación cardíaca.⁴⁸ Además, destacan varios procesos que conducen a fibrosis, estrés celular y, eventualmente, apoptosis de los cardiomiocitos, lo que contribuye a la disfunción cardíaca por daño mitocondrial y disminución de ATP que afecta la función celular,⁴⁹ que a su vez coadyuva a la muerte del cardiomiocito y a la disfunción contráctil.

Estudios de genes asociados a la EAC prematura en mexicanos

Aun cuando se han reportado diversos estudios sobre la participación de la genética en el desarrollo de la EAC, la mayoría han sido realizados en

poblaciones caucásicas y orientales;⁵⁰ considerando las características genéticas de los mexicanos, no se pueden aplicar a esta población. Desde finales de la década de los ochenta y principios de los noventa del siglo pasado, los estudios pioneros del doctor Lisker⁵¹ analizaron diversos marcadores genéticos y mostraron que la población mexicana está construida por una mezcla de genes caucásicos, amerindios y africanos. Estos datos han sido corroborados en investigaciones más recientes con el uso de otros marcadores genéticos.⁵²

En la población mexicana son relativamente pocos los estudios que han investigado las bases genómicas de la EAC.^{53,54} Algunos trabajos han reportado la asociación de genes como *LPL*,⁵⁵ *USF1*⁵⁵ y *ABCA1*^{56,57} con factores de riesgo coronario, pero no se ha analizado si se asocian a la EAC.

El proyecto GEA (Genética de la Enfermedad Aterosclerosis) representa un avance significativo en la comprensión de las bases genéticas de la

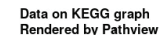


Figura 3. Diagrama de la vía de señalización y su relación con la enfermedad arterial coronaria (EAC). En pacientes diabéticos, la hiperglucemia crónica y la resistencia a la insulina desencadenan procesos como el estrés oxidativo, la inflamación crónica y el daño endotelial. Estos factores promueven la formación y progresión de placas ateroscleróticas en las arterias coronarias, lo que incrementa el riesgo de isquemia y de eventos cardiovasculares. La fibrosis y el daño mitocondrial contribuyen a la disfunción cardíaca, acelerando la progresión de la EAC hacia insuficiencia cardíaca.

aterosclerosis en la población mexicana. A medida que se han identificado marcadores genéticos relevantes en otras poblaciones, en la mexicana se ha vuelto crítica la necesidad de un enfoque específico debido a su mezcla genética.⁵⁸

El proyecto GEA se enfoca en identificar variantes genéticas que puedan predisponer a EAC prematura en la población mexicana. Esto incluye el estudio de variantes comunes y variantes raras, con el fin de entender mejor su relación con factores de riesgo tradicionales como hipertensión, diabetes,

dislipidemias y obesidad, prevalentes en la población mexicana. Gracias a este proyecto, se han identificado variantes en diversos genes asociadas al desarrollo de la EAC prematura, genes que codifican moléculas involucradas en mecanismos relacionados con la aterosclerosis. Destacan genes como *SREBF-1c*, *SREBF-2*,⁵⁹ *IL-12A*,⁶⁰ *PCSK9*,⁶¹ *IL-35* y *EBI3*,⁶² *IL-27*,⁶³ *DPP4*⁶⁴ y *ABCA1*,⁶⁵ que participan en la inflamación crónica y regulación de los lípidos (Tabla 1). Este enfoque ha permitido generar conocimiento relacionado con la patogénesis de la EAC

Tabla 1. Resumen de estudios genéticos en la EAC prematura en la población mexicana: proyecto GEA

Estudio	Población (n)	Métodos	Resultados
Villareal-Molina (2012) ⁶⁵	2193	Biomarcadores	Alelo 230C de ABCA1 asociado a menor riesgo de EAC prematura
Posadas-Sánchez (2016) ⁶⁸	1276	Análisis bioquímico	Bajo magnesio sérico asociado a mayor riesgo de calcificación y EAC prematura
Posadas-Sánchez (2016) ⁶³	2269	PCR en tiempo real	Asociación entre IL-27 y resistencia a la insulina en pacientes con EAC prematura
Posadas-Sánchez (2017) ⁶²	2035	PCR en tiempo real	Polimorfismos IL-12A y EBI3 asociados a menor riesgo de EAC prematura
Juárez-Rojas (2017) ⁶⁹	818	Cuestionarios y análisis genético	Las concentraciones bajas de adiponectina se asocian a mayor prevalencia de aterosclerosis subclínica
Posadas-Sánchez (2018) ⁷⁰	2262	PCR en tiempo real	Asociación de polimorfismos en el gen Raet1e con el desarrollo temprano de EAC prematura y varios factores cardiometabólicos
Vargas-Alarcón (2018) ⁷¹	1479	PCR en tiempo real	Variantes en el gen MRE11A se relacionan con la acumulación de grasa abdominal y mayor riesgo de aterosclerosis
Vargas-Alarcón (2019) ⁵⁹	1 325	PCR en tiempo real	Variantes en SREBF-1c y SREBF-2 relacionadas con dislipidemias y mayor riesgo de EAC prematura
Vázquez-Vázquez (2020) ⁶⁰	2163	PCR en tiempo real	Los polimorfismos de IL-12B reducen el riesgo de desarrollar EAC prematura
Zamarrón-Licon (2021) ⁶¹	1496	PCR en tiempo real	El polimorfismo rs2479409 de PCSK9 se relaciona con el riesgo de aterosclerosis
Vargas-Alarcón (2021) ⁶⁷	2112	PCR en tiempo real	Polimorfismos de IL-37 asociados a menor inflamación y riesgo de EAC prematura
Vargas-Alarcón (2022) ⁶⁴	2740	Enzimología y PCR en tiempo real	rs17574 del gen DPP4 asociado a bajos niveles de HDL y mayor riesgo de EAC prematura
Antonio-Villa (2023) ⁷²	862	Imagenología de tejido adiposo	Tejido adiposo visceral, predictor independiente de enfermedad coronaria
Romero-Hidalgo (2024) ⁷³	466	Análisis de variantes genéticas, PCR en tiempo real	Se identificó una señal de selección positiva en el rs174616 del gen FADS2, asociada a parámetros cardiometabólicos y ácidos grasos
Posadas-Sánchez (2024) ⁷⁴	2042	PCR en tiempo real	Polimorfismo rs1024611 del MCP-1 asociado a incremento de EAC prematura y concentraciones de MCP-1

prematura y, en un futuro, será importante para definir el riesgo de un individuo de desarrollar este padecimiento y aplicarlo en lo que ahora conocemos como la medicina personalizada.

El proyecto GEA ha permitido identificar importantes asociaciones entre variantes genéticas y el riesgo de EAC prematura en los mexicanos, contribuyendo a la comprensión de los mecanismos genéticos específicos en esta población. Entre los hallazgos más destacados se encuentra el polimorfismo R230C del gen *ABCA1*,⁶⁵ asociado a una reducción en el riesgo de EAC prematura, lo cual sugiere una adaptación genética que podría ser exclusiva o prevalente en

individuos mexicanos, coincidente con los resultados de otros grupos de trabajo que han identificado el mismo comportamiento de este polimorfismo en diferentes poblaciones mexicanas.⁶⁶ Además, variantes en genes como *PCSK9* y *DPP4*⁶⁴ han mostrado una relación significativa con los niveles de lípidos en sangre y el riesgo de calcificación arterial y aterosclerosis subclínica. Por su parte, el polimorfismo rs2479409 en el gen *PCSK9* se ha asociado a la regulación del colesterol-LDL,⁶¹ hallazgo que podría tener implicaciones en estrategias de prevención específicas en esta población.

El estudio también ha explorado polimorfismos en genes que codifican para moléculas proinflamatorias como IL-12B e IL-37,⁶⁰ que tienen un impacto en la inflamación crónica y en la inmunidad. Los polimorfismos del gen de IL-37⁶⁷ se asociaron a menor inflamación y, por ende, a un riesgo reducido de EAC prematura, con lo que destaca la importancia de los factores genéticos en la regulación de respuestas inflamatorias en la aterosclerosis. El proyecto GEA es un esfuerzo integral para caracterizar la base genética de la EAC prematura en mexicanos,⁶⁸⁻⁷⁴ proporciona conocimiento para su futura aplicación en la medicina personalizada, con la posibilidad de desarrollar intervenciones dirigidas que tomen en cuenta el perfil genético único de esta población. Estos resultados no solo subrayan la complejidad genética de la EAC prematura, sino también la relevancia de realizar investigaciones específicas en poblaciones latinoamericanas para mejorar la precisión en el diagnóstico y tratamiento de esta enfermedad. Este enfoque integrado busca mitigar la incidencia de la EAC prematura en México y sentar las bases para una medicina de precisión que permita una mejor calidad de vida para los pacientes afectados.

Consideraciones finales

La EAC es una patología crónica y multifactorial en la que participan factores genéticos y ambientales. Desde hace varios años se han reportado estudios del genoma completo y de genes candidatos que establecen la participación de diversos genes en la EAC. Sin embargo, sus resultados no pueden aplicarse a la población mexicana, debido a las diferencias genéticas de los mexicanos comparados con otras poblaciones. Los reportes que emplean diversos marcadores genéticos han definido que el mexicano tiene una mezcla de genes caucásicos, amerindios y africanos, la cual varía de acuerdo con la región de la República Mexicana que se analiza. Por lo anterior, en 2008 se diseñó el estudio GEA, el cual tiene como objetivo definir los factores genéticos y ambientales que conllevan al desarrollo de la EAC prematura en la población mexicana. Gracias a dicho proyecto se han definido marcadores genéticos de riesgo y de protección para dicha patología en esta población. La información generada en estos estudios permitirá construir una escala de riesgo genético para esta enfermedad, la cual podrá ser utilizada en un futuro para definir el riesgo en estos individuos y de esta forma dar un paso importante en la medicina personalizada.

Agradecimientos

Los autores desean expresar su profundo agradecimiento a todos los participantes e instituciones que han contribuido al conocimiento de la genética de la EAC en la población mexicana.

Financiamiento

Ninguno.

Conflicto de intereses

Los autores declaran no tener conflicto de intereses.

Consideraciones éticas

Protección de personas y animales. Los autores declaran que para esta investigación no se han realizado experimentos en seres humanos ni en animales.

Confidencialidad, consentimiento informado y aprobación ética. El estudio no involucra datos personales de pacientes ni requiere aprobación ética. No se aplican las guías SAGER.

Declaración sobre el uso de inteligencia artificial. Los autores declaran que no utilizaron ningún tipo de inteligencia artificial generativa para la redacción de este manuscrito.

Bibliografía

1. Simons LA. Interrelations of lipids and lipoproteins with coronary artery disease mortality in 19 countries. *Am J Cardiol.* 1986;57(14). DOI: 10.1016/0002-9149(86)90659-4
2. Lozano-Ascencio R, Escamilla-Cejudo JA, Escobedo-de la Peña J, López-Cervantes M. Tendencia de la mortalidad por cardiopatía isquémica en México, de 1950 a 1985. *Salud Publica Mex.* 1990;32(4):405-415. Disponible en: <https://saludpublica.mx/index.php/spm/article/view/5310/5485#>
3. INEGI [Internet]. México: Instituto Nacional de Estadística y Geografía. Disponible en: <https://www.inegi.org.mx/default.html>
4. Posadas RC. Epidemiología de las dislipidemias en México. Segunda edición. México; 1996.
5. Hansson GK. Inflammation, atherosclerosis, and coronary artery disease. *N Engl J Med.* 2005;352(16):1685-1695. DOI: 10.1056/NEJMra043430
6. Hansson GK, Robertson AKL, Söderberg-Nauclér C. Inflammation and atherosclerosis. *Annu Rev Pathol.* 2006;1:297-329. DOI: 10.1146/annurev.pathol.1.110304.100100
7. Fruchart JC, Nieman MC, Stroes ESG, Kastelein JJP, Duriez P. New risk factors for atherosclerosis and patient risk assessment. *Circulation.* 2004;109(23 Suppl 1):III15-III19. DOI: 10.1161/01.cir.0000131513.33892.5B
8. Chow CK, Islam S, Bautista L, Rumboldt Z, Yusufali A, Xie C, et al. Parental history and myocardial infarction risk across the world: the INTERHEART Study. *J Am Coll Cardiol.* 2011;57:619-627. DOI: 10.1016/j.jacc.2010.07.054
9. Wilson PWF, D'Agostino RB, Levy D, Belanger AM, Silbershatz H, Kannel WB. Prediction of coronary heart disease using risk factor categories. *Circulation.* 1998;97(18):1837-1847. DOI: 10.1161/01.cir.97.18.1837
10. Assmann G, Cullen P, Schulte H. Simple scoring scheme for calculating the risk of acute coronary events based on the 10-year follow-up of the prospective cardiovascular Münster (PROCAM) study. *Circulation.* 2002;105:310-315. DOI: 10.1161/hc0302.102575

11. Lloyd-Jones DM, Nam BH, D'Agostino RB, Levy D, Murabito JM, Wang TJ, et al. Parental cardiovascular disease as a risk factor for cardiovascular disease in middle-aged adults: a prospective study of parents and offspring. *JAMA*. 2004;291(18):2204-2211. DOI: 10.1001/jama.291.18.2204
12. Watkins H, Farrall M. Genetic susceptibility to coronary artery disease: from promise to progress. *Nat Rev Genet*. 2006;7(3):163-173. DOI: 10.1038/NRG1805
13. Guardiola M, Vallvé JC, Zaina S, Ribalta J. Epigenética en la arteriosclerosis. *Clin Invest Arterioscler*. 2016;28(2):102-119. DOI: 10.1016/j.arteri.2015.04.002
14. Sesso HD, Lee IM, Gaziano JM, Rexrode KM, Glynn RJ, Buring JE. Maternal and paternal history of myocardial infarction and risk of cardiovascular disease in men and women. *Circulation*. 2001;104(4):393-398. DOI: 10.1161/hc2901.093115
15. Agarwala A, Satish P, Rifai MA, Mehta A, Cainzos-Achirica M, Shah NS, et al. Identification and management of atherosclerotic cardiovascular disease risk in South Asian populations in the U.S. *JACC Advances*. 2023;2:100258. DOI: 10.1016/j.jacadv.2023.100258
16. Di Lenarda F, Balestrucci A, Terzi R, Lopes P, Ciliberti G, Marchetti D, et al. Coronary Artery disease, family history, and screening perspectives: an up-to-date review. *J Clin Med*. 2024;13(19):5833. DOI: 10.3390/jcm13195833
17. Mifsud JL, Galea J. Cardiovascular risk factors among first-degree relatives of patients with premature cardiovascular disease in Malta. Baseline findings from the CRISO project. *Vasc Health Risk Manag*. 2024;20:167-176. DOI: 10.2147/VHRM.S449672
18. Bachmann JM, Willis BL, Ayers CR, Khara A, Berry JD. Association between family history and coronary heart disease death across long-term follow-up in men: the Cooper Center Longitudinal Study. *Circulation*. 2012;125(25):3092-3098. DOI: 10.1161/circulationaha.111.065490
19. Rosengren A, Subramanian S V, Islam S, Chow CK, Avezum A, Kazmi K, et al. Education and risk for acute myocardial infarction in 52 high, middle and low-income countries: INTERHEART case-control study. *Heart*. 2009;95(24):2014-2022. DOI: 10.1136/hrt.2009.182436
20. Choi J, Daskalopoulou SS, Thanassoulis G, Karp I, Pelletier R, Behloul H, et al. Sex- and gender-related risk factor burden in patients with premature acute coronary syndrome. *Can J Cardiol*. 2014;30(1):109-117. DOI: 10.1016/j.cjca.2013.07.674
21. Helgadottir A, Thorleifsson G, Manolescu A, Gretarsdottir S, Blondal T, Jonasdottir A, et al. A common variant on chromosome 9p21 affects the risk of myocardial infarction. *Science*. 2007;316(5830):1491-1493. DOI: 10.1126/science.1142842
22. McPherson R, Pertsemidis A, Kavaslar N, Stewart A, Roberts R, Cox DR, et al. A common allele on chromosome 9 associated with coronary heart disease. *Science*. 2007;316(5830):1488-1491. DOI: 10.1126/science.1142447
23. Kyriakou T, Hodgkinson C, Pontefract DE, Iyengar S, Howell WM, Wong YK, et al. Genotypic effect of the -565C>T polymorphism in the ABCA1 gene promoter on ABCA1 expression and severity of atherosclerosis. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*. 2005;25(2):418-423. DOI: 10.1161/01.ATV.0000149379.72018.20
24. Kyriakou T, Pontefract DE, Viturro E, Hodgkinson CP, Laxton RC, Bogari N, et al. Functional polymorphism in ABCA1 influences age of symptom onset in coronary artery disease patients. *Hum Mol Genet*. 2007;16(12):1412-1422. DOI: 10.1093/hmg/ddm091
25. Tousoulis D, Briasoulis A, Papageorgiou N, Antoniadis C, Stefanadis C. Candidate gene polymorphisms and the 9p21 locus in acute coronary syndromes. *Trends Mol Med*. 2008;14:441-449. DOI: 10.1016/j.molmed.2008.08.004
26. Herder C, Illig T, Baumert J, Müller M, Klopp N, Khuseynova N, et al. Macrophage migration inhibitory factor (MIF) and risk for coronary heart disease: results from the MONICA/KORA Augsburg case-cohort study, 1984-2002. *Atherosclerosis*. 2008;200(2):380-388. DOI: 10.1016/j.atherosclerosis.2007.12.025
27. Antonicelli R, Olivieri F, Bonafè M, Cavallone L, Spazzafumo L, Marchegiani F, et al. The interleukin-6 -174 G>C promoter polymorphism is associated with a higher risk of death after an acute coronary syndrome in male elderly patients. *Int J Cardiol*. 2005;103(3):266-271. DOI: 10.1016/j.ijcard.2004.08.064
28. Tanaka C, Mannami T, Kamide K, Takiuchi S, Kokubo Y, Katsuya T, et al. Single nucleotide polymorphisms in the interleukin-6 gene associated with blood pressure and atherosclerosis in a Japanese general population. *Hypertens Res*. 2005;28(1):35-41. DOI: 10.1291/hypres.28.35
29. Koch W, Kastrati A, Böttiger C, Mehili J, Von Beckerath N, Schömig A. Interleukin-10 and tumor necrosis factor gene polymorphisms and risk of coronary artery disease and myocardial infarction. *Atherosclerosis*. 2001;159(1):137-144. DOI: 10.1016/s0021-9150(01)00467-1
30. Iacoviello L, Di Castelnuovo A, Gattone M, Pezzini A, Assanelli D, Lorenzet R, et al. Polymorphisms of the interleukin-1beta gene affect the risk of myocardial infarction and ischemic stroke at young age and the response of mononuclear cells to stimulation in vitro. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*. 2005;25(1):222-227. DOI: 10.1161/01.ATV.0000150039.60906.02
31. Bernard V, Pillois X, Dubus I, Benchimol D, Labouyrie JP, Couffignal T, et al. The -308 G/A tumor necrosis factor-alpha gene dimorphism: a risk factor for unstable angina. *Clin Chem Lab Med*. 2003;41(4):511-516. DOI: 10.1515/ccm.2003.077
32. Keso T, Perola M, Laippala P, Iveskoski E, Kunnas TA, Mikkelsen J, et al. Polymorphisms within the tumor necrosis factor locus and prevalence of coronary artery disease in middle-aged men. *Atherosclerosis*. 2001;154(3):691-697. DOI: 10.1016/s0021-9150(00)00602-x
33. Padovani JC, Pazin-Filho A, Simões M V., Marin-Neto JA, Zago MA, Franco RF. Gene polymorphisms in the TNF locus and the risk of myocardial infarction. *Thromb Res*. 2000;100(4):263-269. DOI: 10.1016/s0049-3848(00)00315-7
34. Christensen K, Murray JC. What genome-wide association studies can do for medicine. *N Engl J Med*. 2007;356(11):1094-1097. DOI: 10.1056/nejmp068126
35. Burton PR, Clayton DG, Cardon LR, Craddock N, Deloukas P, Duncanson A, et al. Genome-wide association study of 14,000 cases of seven common diseases and 3,000 shared controls. *Nature*. 2007;447(7145):661-678. DOI: 10.1038/nature05911
36. Willer CJ, Sanna S, Jackson AU, Scuteri A, Bonnycastle LL, Clarke R, et al. Newly identified loci that influence lipid concentrations and risk of coronary artery disease. *Nat Genet*. 2008;40(2):161-169. DOI: 10.1038/ng.76
37. Szklarczyk D, Kirsch R, Koutrouli M, Nastou K, Mehryary F, Hachilif R, et al. The STRING database in 2023: protein-protein association networks and functional enrichment analyses for any sequenced genome of interest. *Nucleic Acids Res*. 2023;51(D1):D638-D6346. DOI: 10.1093/nar/gkac1000
38. Martínez PF, Okoshi MP. Genetic risk in coronary artery disease. *Arq Bras Cardiol*. 2018;111(1):62-63. DOI: 10.5935/ABC.20180130
39. Pereira A, Mendonça MI, Borges S, Freitas S, Henriques E, Rodrigues M, et al. Genetic risk analysis of coronary artery disease in a population-based study in Portugal, using a genetic risk score of 31 variants. *Arq Bras Cardiol*. 2018;111(1):50-61. DOI: 10.5935/ABC
40. Howson JMM, Zhao W, Barnes DR, Otlub B, Zhang X, Liu C, et al. Fifteen new risk loci for coronary artery disease highlight arterial-wall-specific mechanisms. *Nat Genet*. 2017;49(7):1113-1119. DOI: 10.1038/ng.3874
41. Yao C, Chen BH, Joeanes R, Otlub B, Zhang X, Liu C, et al. Integrative analysis of genetic variation and gene expression identifies networks for cardiovascular disease phenotypes. *Circulation*. 2015;131(6):536-549. DOI: 10.1161/circulationaha.114.010696
42. Björkegren JLM, Kovacic JC, Dudley JT, Schadt EE. Genome-wide significant loci: how important are they? Systems genetics to understand heritability of coronary artery disease and other common complex disorders. *J Am Coll Cardiol*. 2015;65(8):830-845. DOI: 10.1016/j.jacc.2014.12.033
43. Ge SX, Jung D, Yao R. ShinyGO: a graphical gene-set enrichment tool for animals and plants. *Bioinformatics*. 2020;36(8):2628-2629. DOI: 10.1093/bioinformatics/btz931
44. Kanehisa M, Goto S. KEGG: Kyoto encyclopedia of genes and genomes. *Nucleic Acids Res*. 2000;28(1):27-30. DOI: 10.1093/nar/28.1.27
45. Simantiris S, Papastamos C, Antonopoulos AS, Theofilis P, Sagris M, Bounta M, et al. Oxidative stress biomarkers in coronary artery disease. *Curr Top Med Chem*. 2023;23(22):2158-2171. DOI: 10.2174/1568026623666230502140614
46. Qian Y, Li P, Zhang J, Shi Y, Chen K, Yang J, et al. Association between peroxisome proliferator-activated receptor-alpha, delta, and gamma polymorphisms and risk of coronary heart disease: a case-control study and meta-analysis. *Medicine*. 2016;95(32):e4299. DOI: 10.1097/MD.0000000000004299
47. Malinowski D, Bochniak O, Luterek-Puszyńska K, Puszyński M, Pawlik A. Genetic risk factors related to coronary artery disease and role of transforming growth factor beta 1 polymorphisms. *Genes (Basel)*. 2023;14(7):1425. DOI: 10.3390/genes14071425
48. Kruszewska J, Cudnoch-Jedrzejewska A, Czarzasta K. Remodeling and fibrosis of the cardiac muscle in the course of obesity-pathogenesis and involvement of the extracellular matrix. *Int J Mol Sci*. 2022;23(8):4195. DOI: 10.3390/ijms23084195
49. Ait-Aissa K, Blaszk SC, Beutner G, Tsai SW, Morgan G, Santos JH, et al. Mitochondrial oxidative phosphorylation defect in the heart of subjects with coronary artery disease. *Sci Rep*. 2019;9(1):7623. DOI: 10.1038/s41598-019-43761-y
50. Lisker R, Ramirez E, Briceño RP, Granados J, Babinsky V. Gene frequencies and admixture estimates in four Mexican urban centers. *Hum Biol*. 1990;62(6):791-801.
51. Lisker R, Pérez-Briceño R, Granados J, Babinsky V. Gene frequencies and admixture estimates in the state of Puebla, Mexico. *Am J Phys Anthropol*. 1988;76(3):331-335. DOI: 10.1002/ajpa.1330760307
52. Lisker R, Pérez-Briceño R, Granados J, Babinsky V, de Rubens J, Armendares S, et al. Gene frequencies and admixture estimates in a Mexico City population. *Am J Phys Anthropol*. 1986;71(2):203-207. DOI: 10.1002/ajpa.1330710207
53. Goodarzi MO, Taylor KD, Guo X, Quiñones MJ, Cui J, Li Y, et al. Association of the diabetes gene calpain-10 with subclinical atherosclerosis: the Mexican-American Coronary Artery Disease Study. *Diabetes*. 2005;54(4):1228-1232. DOI: 10.2337/diabetes.54.4.1228

54. Wang D, Yang H, Quiñones MJ, Bulnes-Enríquez I, Jiménez X, De La Rosa R, et al. A genome-wide scan for carotid artery intima-media thickness: the Mexican-American coronary artery disease family study. *Stroke*. 2005;36(3):540-545. DOI: 10.1161/01.STR.0000155746.65185.4e
55. Huertas-Vázquez A, Aguilar-Salinas C, Lusi AJ, Cantor RM, Canizales-Quinteros S, Lee JC, et al. Familial combined hyperlipidemia in Mexicans: association with upstream transcription factor 1 and linkage on chromosome 16q24.1. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*. 2005;25(9):1985-1991. DOI: 10.1161/01.ATV.0000175297.37214.a0
56. Villarreal-Molina MT, Flores-Dorantes MT, Arellano-Campos O, Villalobos-Comparan M, Rodríguez-Cruz M, Miliar-García A, et al. Association of the ATP-binding cassette transporter A1 R230C variant with early-onset type 2 diabetes in a Mexican population. *Diabetes*. 2008;57(2):509-513. DOI: 10.2337/db07-0484
57. Villarreal-Molina MT, Aguilar-Salinas CA, Rodríguez-Cruz M, Riaño D, Villalobos-Comparan M, Coral-Vázquez R, et al. The ATP-binding cassette transporter A1 R230C variant affects HDL cholesterol levels and BMI in the Mexican population: association with obesity and obesity-related comorbidities. *Diabetes*. 2007;56(7):1881-1887. DOI: 10.2337/db06-0905
58. Moreno A, Sandoval K. Diversidad genómica en México: pasado indígena y mestizaje. *Cuicuilco*. 2013;20(58):249-275. Disponible en: https://www.scielo.org.mx/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0185-16592013000300013
59. Vargas-Alarcón G, González-Pacheco H, Pérez-Méndez O, Posadas-Sánchez R, Cardoso-Saldaña G, Ramírez-Bello J, et al. SREBF1c and SREBF2 gene polymorphisms are associated with acute coronary syndrome and blood lipid levels in Mexican population. *PLoS One*. 2019;14:e0222017. DOI: 10.1371/journal.pone.0222017
60. Vázquez-Vázquez C, Posadas-Sánchez R, Fragoso JM, Ramírez-Bello J, Sánchez-Guerra M, Osorio-Yañez C, et al. IL-12B polymorphisms are associated with the presence of premature coronary artery disease and with cardiovascular risk factors: the Genetics of Atherosclerotic Disease Mexican study. *DNA Cell Biol*. 2020;39(7):1347-1355. DOI: 10.1089/dna.2020.5464
61. Zamarrón-Licona E, Rodríguez-Pérez JM, Posadas-Sánchez R, Vargas-Alarcón G, Baños-González MA, Borronio-Cuadra VM, et al. Variants of PCSK9 gene are associated with subclinical atherosclerosis and cardiometabolic parameters in Mexicans. the GEA Project. *Diagnostics (Basel)*. 2021;11(5):774. DOI: 10.3390/diagnostics11050774
62. Posadas-Sánchez R, Pérez-Hernández N, Angeles-Martínez J, López-Bautista F, Villarreal-Molina T, Rodríguez-Pérez JM, et al. Interleukin 35 polymorphisms are associated with decreased risk of premature coronary artery disease, metabolic parameters, and IL-35 levels: the Genetics of Atherosclerotic Disease (GEA) study. *Mediators Inflamm*. 2017;2017:6012795. DOI: 10.1155/2017/6012795
63. Posadas-Sánchez R, Pérez-Hernández N, Rodríguez-Pérez JM, Ángeles-Martínez J, Posadas-Romero C, Cardoso-Saldaña GC, et al. PS230 interleukin-27 polymorphisms are associated with premature coronary artery disease and insulin resistance. The Genetics of Atherosclerotic Disease (GEA) Mexican study. *Glob Heart*. 2016;11(2):e51. DOI: 10.1016/j.gheart.2016.03.181
64. Vargas-Alarcón G, González-Salazar M del C, Hernández-Díaz Couder A, Sánchez-Muñoz F, Ramírez-Bello J, Rodríguez-Pérez JM, et al. Association of the rs17574 DPP4 polymorphism with premature coronary artery disease in diabetic patients: results from the cohort of the GEA Mexican study. *Diagnostics*. 2022;12(7):1716. DOI: 10.3390/diagnostics12071716
65. Villarreal-Molina T, Posadas-Romero C, Romero-Hidalgo S, Antúnez-Arquelles E, Bautista-Grande A, Vargas-Alarcón G, et al. The ABCA1 gene R230C variant is associated with decreased risk of premature coronary artery disease: the genetics of atherosclerotic disease (GEA) study. *PLoS One*. 2012;7. DOI: 10.1371/journal.pone.0049285
66. Fuentevilla-Álvarez G, Huesca-Gómez C, Paz-Torres YE, González-Moyotl N, Soto ME, García-Valdivia JA, et al. Evaluation of the participation of ABCA1 transporter in epicardial and mediastinal adipose tissue from patients with coronary artery disease. *Arch Endocrinol Metab*. 2023;68:e230188. DOI: 10.20945/2359-4292-2023-0188
67. Vargas-Alarcón G, López-Bautista F. IL-37 polymorphisms are associated with the presence of coronary artery disease and cardiovascular risk factors. The GEA Mexican study. *Atherosclerosis*. 2021;331:e79. DOI: 10.1016/j.atherosclerosis.2021.06.230
68. Posadas-Sánchez R, Posadas-Romero C, Cardoso-Saldaña G, Vargas-Alarcón G, Villarreal-Molina MT, Pérez-Hernández N, et al. Serum magnesium is inversely associated with coronary artery calcification in the Genetics of Atherosclerotic Disease (GEA) study. *Nutr J*. 2016;15:22. DOI: 10.1186/s12937-016-0143-3
69. Juárez-Rojas JG, Posadas-Sánchez R, Martínez-Alvarado M del R, Torres-Tamayo M, Jorge-Galarza E, Mancilla-Valenzuela EY, et al. Association of adiponectin with subclinical atherosclerosis in a Mexican-mestizo population. *Arch Med Res*. 2017;48(1):73-78. DOI: 10.1016/j.arcmed.2017.01.003
70. Posadas-Sánchez R, Roque-Ramírez B, Rodríguez-Pérez JM, Pérez-Hernández N, Fragoso JM, Villarreal-Molina T, et al. Raet1e polymorphisms are associated with increased risk of developing premature coronary artery disease and with some cardiometabolic parameters: the GEA Mexican study. *Mediators Inflamm*. 2018;2018:1847696. DOI: 10.1155/2018/1847696
71. Vargas-Alarcón G, Pérez-Hernández N, Rodríguez-Pérez JM, Fragoso JM, Cardoso-Saldaña G, Vázquez-Vázquez C, et al. MRE11A polymorphisms are associated with subclinical atherosclerosis and cardiovascular risk factors. A case-control study of the GEA Mexican project. *Front Genet*. 2019;10:530. DOI: 10.3389/fgene.2019.00530
72. Antonio-Villa NE, Juárez-Rojas JG, Posadas-Sánchez R, Reyes-Barrera J, Medina-Urrutia A. Visceral adipose tissue is an independent predictor and mediator of the progression of coronary calcification: a prospective sub-analysis of the GEA study. *Cardiovasc Diabetol*. 2023;22(1):81. DOI: 10.1186/s12933-023-01807-6
73. Romero-Hidalgo S, Sagaceta-Mejía J, Villalobos-Comparan M, Tejero ME, Domínguez-Pérez M, Jacobo-Albavera L, et al. Selection scan in Native Americans of Mexico identifies FADS2 rs174616: evidence of gene-diet interactions affecting lipid levels and delta-6-desaturase activity. *Heliyon*. 2024;10(15):e35477. DOI: 10.1016/j.heliyon.2024.e35477
74. Posadas-Sánchez R, Velázquez-Sánchez F, Reyes-Barrera J, Cardoso-Saldaña G, Velázquez-Argueta F, Antonio-Villa NE, et al. MCP-1 rs1024611 polymorphism, MCP-1 concentrations, and premature coronary artery disease: results of the Genetics of Atherosclerotic Disease (GEA) Mexican study. *Biomedicine*. 2024;12(6):1292. DOI: 10.3390/biomedicine12061292