



**UNIVERSIDAD AUTÓNOMA DE QUERÉTARO**

**FACULTAD DE QUÍMICA**

**“EVALUACIÓN DE LOX-1 Y MCP-1 COMO  
POSIBLES BIOMARCADORES DE DAÑO  
CORONARIO EN PACIENTES CON  
CARDIOPATÍA CORONARIA”**

**TESIS**

QUE PARA OBTENER EL TÍTULO DE

**INGENIERO EN BIOTECNOLOGÍA**

PRESENTA

ANDREA MUÑOZ OLVERA

DIRIGIDA POR

DRA. ANA GABRIELA HERNÁNDEZ PUGA

SANTIAGO DE QUERÉTARO, QUERÉTARO, 2026.

La presente obra está bajo la licencia:  
<https://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/4.0/deed.es>



CC BY-NC-ND 4.0 DEED

Atribución-NoComercial-SinDerivadas 4.0 Internacional

### Usted es libre de:

**Compartir** — copiar y redistribuir el material en cualquier medio o formato

La licenciante no puede revocar estas libertades en tanto usted siga los términos de la licencia

### Bajo los siguientes términos:



**Atribución** — Usted debe dar [crédito de manera adecuada](#), brindar un enlace a la licencia, e [indicar si se han realizado cambios](#). Puede hacerlo en cualquier forma razonable, pero no de forma tal que sugiera que usted o su uso tienen el apoyo de la licenciante.



**NoComercial** — Usted no puede hacer uso del material con [propósitos comerciales](#).



**SinDerivadas** — Si [remezcla, transforma o crea a partir](#) del material, no podrá distribuir el material modificado.

**No hay restricciones adicionales** — No puede aplicar términos legales ni [medidas tecnológicas](#) que restrinjan legalmente a otras a hacer cualquier uso permitido por la licencia.

### Avisos:

No tiene que cumplir con la licencia para elementos del material en el dominio público o cuando su uso esté permitido por una [excepción o limitación](#) aplicable.

No se dan garantías. La licencia podría no darle todos los permisos que necesita para el uso que tenga previsto. Por ejemplo, otros derechos como [publicidad, privacidad, o derechos morales](#) pueden limitar la forma en que utilice el material.



**UNIVERSIDAD AUTÓNOMA DE QUERÉTARO**

**FACULTAD DE QUÍMICA**

**“EVALUACIÓN DE LOX-1 Y MCP-1 COMO  
POSIBLES BIOMARCADORES DE DAÑO  
CORONARIO EN PACIENTES CON  
CARDIOPATÍA CORONARIA “**

**TESIS**

QUE PARA OBTENER EL TÍTULO DE

**INGENIERO EN BIOTECNOLOGÍA**

PRESENTA

**ANDREA MUÑOZ OLVERA**

DIRIGIDA POR

**Dra. ANA GABRIELA HERNÁNDEZ PUGA**

**SINODALES**

**Dra. ANA GABRIELA HERNÁNDEZ PUGA**

**DIRECTORA**

**Dra. LAURA CRISTINA BERUMEN SEGURA**

**SINODAL**

**M.I.M. DAVID GUSTAVO GARCÍA GUTIÉRREZ**

**SINODAL**

**Dr. MARCO ANTONIO ALCOCER GAMBA**

**SINODAL**

## AGRADECIMIENTOS

- ❖ A mis padres, por haberme apoyado a su manera estos años de la carrera, aconsejarme cuando dudaba y acompañarme en la escritura de mi tesis.
- ❖ A mis hermanas Ana Lucia, Luz María y Valentina que, aunque no me entendían me escuchaban, me hacían reír y me apoyaban.
- ❖ A mis tíos y tías que me miran desde el cielo, que siempre creyeron en mí y que espero que se sientan orgullosos.
- ❖ A la familia Olvera por siempre apoyarme, alentarme a seguir con mis estudios y los momentos de alegría en las comidas familiares.
- ❖ A mi directora de tesis, la Dra. Ana Gaby, por su paciencia, dedicación y compromiso. Por haberme dado la oportunidad de adentrarme más en la biología molecular, por confiar en mí, estar al pendiente siempre de mis avances y acompañarme en cada paso de la realización de mi tesis.
- ❖ A Román por ser mi compañera de aventuras, por siempre escucharme, entenderme, darme consejos y estar para mí cuando más la necesitaba. Y por alegrar siempre los silencios incómodos y hacerme reír sin importar que.
- ❖ A Yadira por apoyarme en todo lo que me proponía, responder todas mis preguntas, hacerme reír, darme consejos, mostrarme otra perspectiva de las cosas y ser la directora risueña de producción de nuestro grupito.
- ❖ A Esaú que se esforzaba por entenderme, ayudarme y darme consejos que necesitaba escuchar. Por explicarme cuando no entendía y hacerme reír con sus chistes de señor. Pero más importante, por poner el carro y el soundtrack que nos acompañó en las aventuras de toda la carrera.
- ❖ A Lalo por comprenderme, estar allí cuando lo necesite, creer y confiar en mí y animarme a seguir e intentar cosas nuevas. Por hacerme reír y distraerme cuando más lo necesitaba y dibujar un hombre hoja para inspirarme siempre.
- ❖ A Cecy, que se convirtió en mi amiga del CIBA, que, aunque a veces no la escuchaba, siempre estuvo ahí, apoyándome. Su presencia dentro y fuera del CIBA hizo que los días fueran más divertidos y entretenidos.
- ❖ Al Dr. Jorge, a la Dra. Martha y al Dr. José, del laboratorio Genaytica, por su apoyo constante, por las enseñanzas compartidas y por los retos que me han impulsado a crecer. Su guía, ánimo y confianza han sido muy importantes en mi camino, y siempre estaré agradecida por todo.

- ❖ A Mari, Luis y Fernando, por su apoyo constante en los experimentos, compartir su conocimiento, escucharme y darme consejos cuando más los necesitaba.
- ❖ A los profesores y profesoras que me han compartido su conocimiento durante la carrera y trabajo.
- ❖ Al CIBA por haberme dado no solo un lugar para trabajar y aprender sobre la biología molecular sino también la oportunidad de conocer nuevas personas que me guiaron e hicieron más alegre la vida en el laboratorio.
- ❖ A la Universidad Autónoma de Querétaro y la facultad de química por haber sido mi segunda casa estos casi 5 años, darme un lugar para conocer nuevas personas, adquirir conocimientos, aprender a superar desafíos y formarme como ingeniera en biotecnología.

ÍNDICE GENERAL	i
ÍNDICE DE FIGURAS	iv
ÍNDICE DE CUADROS	vi
RESUMEN	
INTRODUCCIÓN	1
I. ANTECEDENTES	2
I.1. Cardiopatías	2
I.2. Aterosclerosis	5
I.2.1. Estenosis	6
I.2.2. SYNTAX	7
I.3. Biomarcadores	8
I.3.1. Biomarcadores en ECV	8
I.4. LOX-1	9
I.4.1. sLOX-1	10
I.4.2. LOX-1 en la aterosclerosis	11
I.5. MCP-1	12
I.5.1. Receptor CCR2	12
I.5.2. MCP-1 en la aterosclerosis	14
II. HIPÓTESIS	15
III. OBJETIVOS	16
III.1. General	16
III.2. Específicos	16
IV. METODOLOGÍA.	17
IV.1.1. Materiales	17

IV.1.1.1.	Material biológico	17
IV.1.1.2.	Aspectos bioéticos de la investigación	17
IV.1.1.3.	Obtención de muestras biológicas.	18
IV.1.2.	Reactivos	18
IV.2.	Métodos	18
IV.2.1.1.	Extracción RNA	18
IV.2.1.2.	Síntesis de cDNA	18
IV.2.2.	Diseño de oligonucleótidos	19
IV.2.3.	Técnica de qPCR	20
IV.2.4.	Porcentaje de estenosis	20
I.1.1.	SYNTAX	21
I.1.2.	Análisis estadístico	22
I.2.	Diseño experimental	23
V.	RESULTADOS Y DISCUSIÓN	24
V.1.	Análisis descriptivo de la población de estudio	24
V.2.	Expresión génica de LOX-1 y MCP-1	26
V.3.	Relación entre el porcentaje de estenosis y niveles de LOX-1 & MCP-1	28
V.4.	Relación entre segmentos coronarios dañados y niveles de LOX-1 & MCP-1	30
V.5.	SYNTAX	32
V.6.	Factores de riesgo	34
VI.	CONCLUSIONES	40
VII.	BIBLIOGRAFÍA	41
	ANEXOS	54

Anexo 1 Aprobación de comités de bioética	54
Anexo 2 Consentimiento informado	63

## ÍNDICE DE FIGURAS

<b>Figura</b>	<b>Página</b>
1. Estructura de las arterias.	2
2. Estructura de los vasos capilares.	3
3. Estructura de las venas.	3
4. Evolución de la formación de placas ateroscleróticas.	5
5. Estenosis de las arterias coronarias que se encuentran recubiertas por lípidos.	6
6. Ubicación celular del receptor LOX-1 e interacción con LDL-Ox.	10
7. Proteólisis de LOX-1 para la generación de la forma sérica de LOX-1.	11
8. Estructura de los genes CCR2A y CCR2B.	13
9. Interacción de MCP-1 con su receptor CCR2.	14
10. Angiografía coronaria cuantitativa (QCA).	21
11. Diagrama de evaluación de lesiones coronarias por SYNTAX	22
12. Expresión de LOX-1 en pacientes sin y con enfermedad obstructiva.	26
13. Expresión de MCP-1 en pacientes sin o con enfermedad obstructiva.	27
14. Gráfica de correlación de los niveles de expresión génica LOX-1 y el porcentaje de estenosis de las arterias de los pacientes.	29
15. Gráfica de correlación de los niveles de expresión génica de MCP-1 y el porcentaje de estenosis arterial de los pacientes.	29
16. Expresión del gen LOX-1 con respecto a los segmentos dañados en las arterias de los pacientes del estudio.	30

17. Expresión del gen MCP-1 con respecto a los segmentos dañados de arterias de los pacientes.	31
18. Correlación de la expresión de LOX-1 y la puntuación del SYNTAX de los pacientes del estudio.	32
19. Gráfica de correlación de la expresión de MCP-1 con respecto a la puntuación del SYNTAX de los pacientes.	33
20. Diagrama de Venn de factores de riesgo de pacientes con cardiopatía coronaria.	34
21. Gráfica de correlación de edad con los factores de riesgo cardiovascular.	37

## ÍNDICE DE CUADROS

<b>Cuadro</b>	<b>Página</b>
1. Secuencia de oligonucleótidos diseñados y su programa de PCR para la amplificación de los genes de interés	20
2. Descripción General de la Población de Estudio: Datos Antropométricos y Comorbilidades	25
3. Comparación de grupos seleccionados del diagrama de Venn, según la guía clínica, en relación con la expresión génica de LOX-1 y MCP-1.	35
4. Comparación entre hombres y mujeres en la expresión génica de LOX-1 y MCP-1, correlacionada con parámetros de ECV, incluyendo porcentaje de estenosis y puntaje SYNTAX	38

## RESUMEN

Las enfermedades cardiovasculares (ECV) representan un desafío creciente de salud pública en México y en el mundo. La ECV de mayor prevalencia es la cardiopatía coronaria (CC), causada por aterosclerosis por la formación de placas de colesterol que obstruyen los vasos sanguíneos, provocando isquemia o infarto del corazón. Para su diagnóstico, se emplean biomarcadores junto con pruebas de imagen como la angiografía coronaria cuantitativa, que permite evaluar el porcentaje de estenosis, los segmentos dañados y el puntaje SYNTAX. Este estudio analizó la expresión génica del receptor tipo lectina para LDL-oxidada (LOX-1) y proteína quimioatrayente de monocitos-1 (MCP-1) en sangre de pacientes con CC, clasificados según el puntaje SYNTAX en grupos con y sin enfermedad obstructiva. Se extrajo el ARN total del paquete leucocitario, se sintetizó el ADN complementario y se evaluó la expresión génica por qPCR. Los datos obtenidos fueron analizados para determinar relaciones entre los niveles de LOX-1 y MCP-1 y los parámetros de imagen y factores de riesgo clásicos. La disminución de LOX-1 en pacientes con cardiopatía coronaria se asoció con el porcentaje de estenosis y el puntaje SYNTAX, lo que sugiere una represión del receptor en estados avanzados. En este contexto, la reducción de LOX-1 resulta significativa únicamente en relación con la puntuación SYNTAX. Por otro lado, MCP-1 muestra un aumento en la enfermedad obstructiva, con diferencias marcadas por sexo y edad. Finalmente, los factores de riesgo se correlacionan principalmente con la edad y parámetros cardiovasculares, lo que refuerza su relevancia en la interpretación de biomarcadores. Por lo que ambas moléculas podrían complementar el diagnóstico de la cardiopatía coronaria (CC) y, además, mejorar la evaluación del daño coronario. De este modo, se evidencia la relevancia del uso de biomarcadores adicionales a la angiografía coronaria, los cuales pueden detectarse en sangre mediante técnicas moleculares y contribuir al diagnóstico de padecimientos cardiovasculares como la enfermedad obstructiva, la cardiopatía coronaria y la aterosclerosis.

## INTRODUCCIÓN

Las enfermedades cardiovasculares (ECV) comprenden a los padecimientos del sistema sanguíneo o circulatorio, donde se incluye al corazón y a la vasculatura, que se encarga del desplazamiento de la sangre a través del cuerpo. Desde la década de 1990, las cardiopatías o enfermedades del corazón han aumentado su incidencia del 27 al 30% y fueron la principal causa de muertes en adultos mayores de 30 años registradas durante el periodo de 2021 a 2024 (INEGI, 2024). Entre los principales factores de riesgo para el padecimiento de una ECV se encuentra el padecimiento de enfermedades como hipertensión, tabaquismo, una dieta alta en grasas, falta de ejercicio, etc. Varios estudios han demostrado que es posible detectar el daño al sistema circulatorio mediante biomarcadores que pueden ser cuantificados en circulación. Los biomarcadores fueron definidos por el consorcio del Instituto de Salud como una característica que se cuantifica o evalúa como un indicador de procesos biológicos patógenos o respuestas a fármacos como parte de una intervención terapéutica. Estudios con animales y humanos han demostrado la presencia de LOX-1 (Receptor tipo lectina para LDL oxidada) en lesiones ateroscleróticas y su acumulación conforme aumenta la placa aterosclerótica en la pared del endotelio. En relación a MCP-1 (Proteína quimioatrayente de monocitos-1) se ha reportado su aumento en modelos animales debido a la inflamación producida por la placa aterosclerótica y su disminución cuando el receptor CCR2 está ausente. Si bien la mayoría de los estudios se enfocan en proponer uno o varios biomarcadores en específico, existen otros factores que pueden contribuir a determinar si un paciente es propenso a sufrir una cardiopatía coronaria que pueda desencadenar un evento fulminante como es el infarto. Por lo que el presente trabajo de investigación evaluó la expresión de los genes LOX-1 y MCP-1 y determinó su relación con parámetros cardiovasculares en pacientes con cardiopatía coronaria, con el objetivo de proponerlos como potenciales biomarcadores de daño coronario y así mejorar su diagnóstico.

## I. ANTECEDENTES

### I.1. Cardiopatías

Las enfermedades cardiovasculares (ECV) o cardiopatías son padecimientos del sistema circulatorio (SC) que se encarga de suministrar el flujo sanguíneo adecuado para cada parte del cuerpo desde el corazón y las arterias, vasos capilares y venas (Thiriet, 2019; Chaudhry y col, 2024; WHO, 2025). El órgano principal de este sistema es el corazón, que en conjunto con la aorta (ascendente), arterias (pulmonar, coronarias, carótidas, cerebrales y braquiocefálicas) y venas (cava superior, cava inferior, cardíacas y pulmonares) conforman el sistema circulatorio central; mientras que el resto se considera como sistema periférico (Jouda y col, 2022; Ranjan & Gulati, 2023).

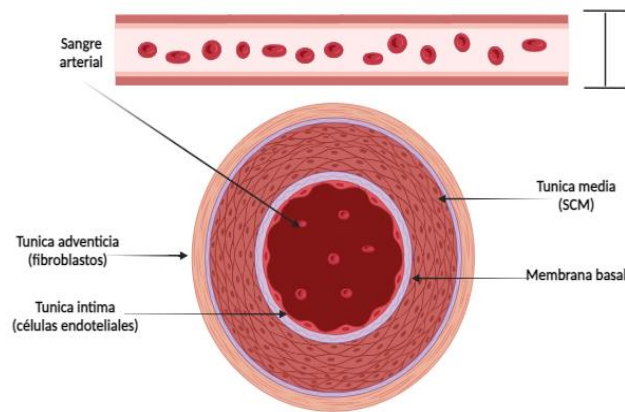


Figura 1. Estructura de las arterias. Imagen creada con BioRender.

La distribución de flujo de sangre empieza en el corazón por la aorta, que dirige el flujo a través de las arterias (Figura 1) y luego a los capilares (Figura 2) que son de menor tamaño, posteriormente la sangre al corazón regresa al corazón mediante las venas (Figura 3) (Ranjan & Gulati, 2023).

Las arterias coronarias son la principal entrada de sangre al corazón y siempre se mantienen a una alta presión, por lo que se conforman principalmente de tejido elástico y menos músculo. Las arterias y venas se componen por las mismas capas

de células: túnica íntima (células endoteliales), media (células de músculo liso) y adventicia (fibroblastos) (Tucker y col., 2023).

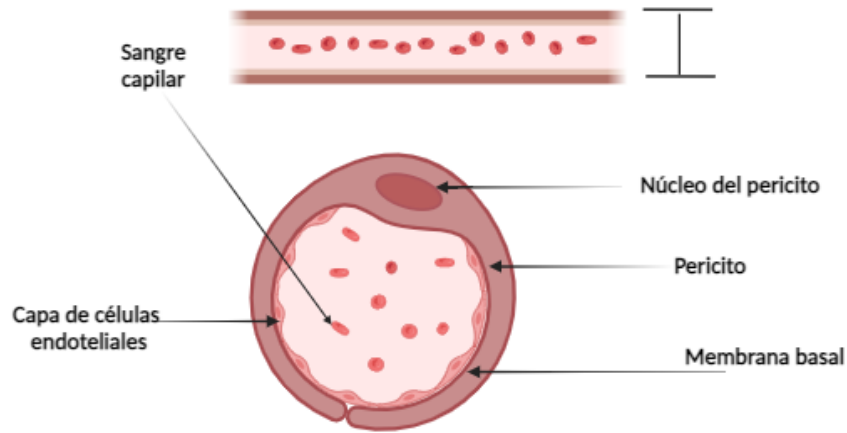


Figura 2. Estructura de los vasos capilares. Imagen creada con BioRender.

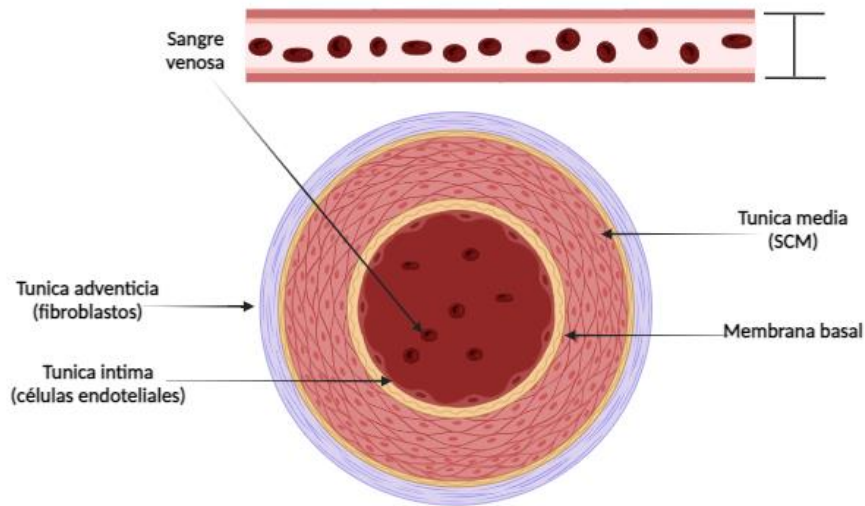


Figura 3. Estructura de las venas. Imagen creada con BioRender.

Cuando los lípidos se acumulan en las arterias, se forma una placa que deteriora el flujo sanguíneo, reduciendo la cantidad de oxígeno que llega al corazón (Shahjehan & Bhutta, 2023), lo que puede conducir a el desarrollo de ECV combinado con otros factores de riesgo como hipertensión, dislipidemia, tabaquismo, falta de ejercicio físico, obesidad, dieta alta en colesterol y lípidos, índice de masa corporal (IMC) elevado y antecedentes familiares (Adhikary y col., 2022). Debido al alza en la

mortalidad en los últimos años, las ECV se han convertido en un problema de salud pública mundial, ya que las muertes aumentaron un 21.1% entre 2007 a 2017 (Dávila-Cervantes, 2020; Wuche, 2022).

Existe una gran variedad de padecimientos que pueden afectar al SC, entre los que están la endocarditis, cardiopatía reumática y las ECV. Esta última se divide en cuatro tipos, la enfermedad de las arterias coronarias (EAC) o enfermedad coronaria (EC), la enfermedad vascular cerebral (EVC), la enfermedad isquémica (EI), la enfermedad de las arterias periféricas (EAP) y la aterosclerosis aórtica (AA) (Olvera-López y col., 2024). En México, entre 1990 y 2015 la EI fue la principal causa de muerte con un incremento de 35.5% hasta 52.8%. Mientras que la EVC tuvo un descenso en el porcentaje de muertes del 23.6% al 20.4% (Pavía-López y col., 2022).

En los años noventa, se estimó que el porcentaje de personas mexicanas con cardiopatías era de 19.8% y este ascendió a 25.5% en el 2015 (Frenk y col., 1989; Pavía-López y col., 2022). Mientras que de 1950 a 1980, la mortalidad por enfermedades del corazón, aumentó del 7.1% al 11.6% en adultos mayores de 30 años. Entre los síntomas más comunes de ECV están la dificultad para respirar, náuseas, vómitos y dolor opresivo en el centro del pecho que se traslada a la mandíbula y el brazo izquierdo (Lima Dos Santos y col., 2023). Aunque se ha demostrado que no hay diferencias entre hombres y mujeres respecto a los síntomas iniciales, se ha informado que las mujeres son más susceptibles a presentar síntomas inespecíficos como sensación de enfermedad sistémica indolora, fatiga y molestias leves en la espalda, pecho, cabeza y cuello, que pueden confundir el diagnóstico (Schenck-Gustafsson, 2007; Keteepe-Arachi & Sharma, 2017).

Actualmente la cardiopatía con mayor incidencia es la enfermedad aterosclerótica la cual representa una de las primeras causas a nivel mundial de muerte en adultos, pero en 2012 se estimó que aproximadamente el 72% del total de muertes en adultos mayores a 30 años se debían a enfermedad isquémica (INEGI, 2021).

## 1.2. Aterosclerosis

Uno de los principales factores de riesgo de las enfermedades cardiovasculares es la aterosclerosis, una enfermedad inflamatoria crónica en la que se forman ateromas o placas lipídicas en la capa íntima dentro de las arterias. Generalmente se desarrolla en arterias musculares (coronarias y carótidas) y en las arterias elásticas (aorta e ilíaca) (Fattah & Abdulla, 1991; Jebari-Benslaiman y col., 2022).

La aterosclerosis puede desarrollarse debido a niveles elevados de colesterol, hipertensión, diabetes mellitus, tabaquismo, edad, sexo y dietas ricas en ácidos grasos (Pahwa & Jialal, 2024). Generalmente los factores de riesgo pueden desencadenar el desequilibrio del metabolismo, lo que lleva a la desregulación de receptores, quimiocinas u otras moléculas que pueden detectarse en sangre (Omran y col., 2022).

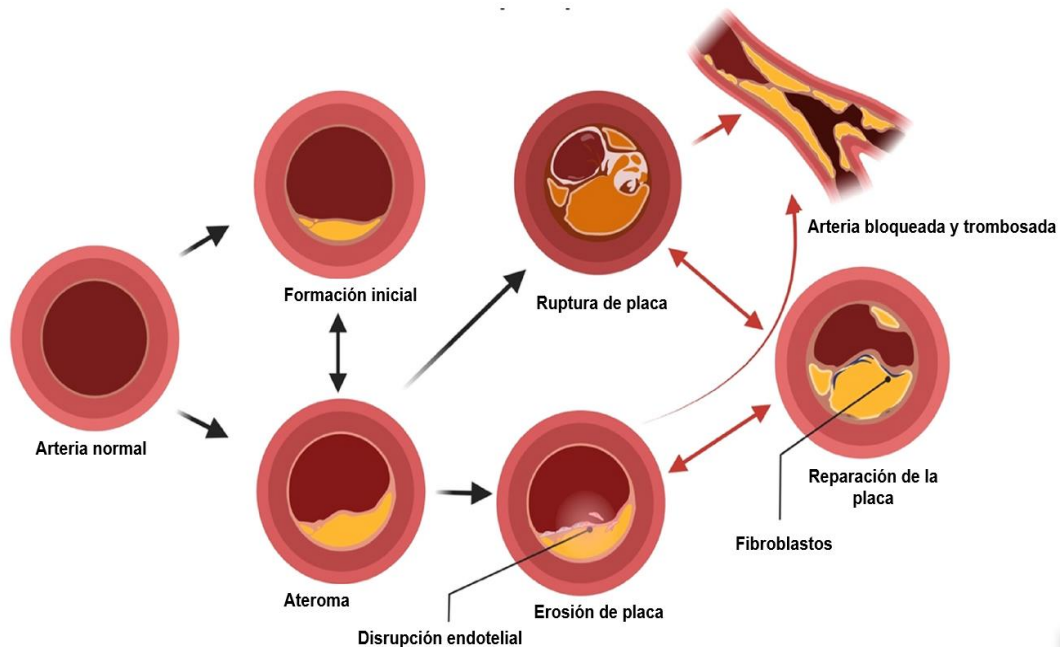


Figura 4. Evolución de la formación de placas ateroscleróticas. Adaptado de Noothi y col., 2023.

El proceso de formación de la placa comienza cuando las lipoproteínas de baja densidad (LDL) y lipoproteínas ricas en colesterol son capturadas por macrófagos y células del músculo liso vascular (CMLV) dando lugar a células espumosas que se

acumulan en el endotelio (Figura 4). Lo cual conduce a la disfunción endotelial por la infiltración de lipoproteínas como LDL en áreas donde el flujo sanguíneo se separa o recircula (Jebari-Benslaiman y col., 2022; Pahwa & Jialal, 2024).

En el espacio subendotelial, las moléculas de LDL se oxidan y se desencadena la expresión de moléculas inflamatorias o quimiocinas MCP-1, CCL2, CCL3 y CCL5 en macrófagos que a su vez reclutan monocitos. Cuando los monocitos entran a subendotelio, se diferencian en macrófagos de tipo proinflamatorio (M1) o inflamatorio (M2), que al captar un exceso de lípidos y de colesterol se convierten en células espumosas lo que genera que aumente la estenosis de la arteria y fomentan la formación de placa ateromatosa (Jebari-Benslaiman y col., 2022; Pahwa & Jialal, 2024).

### 1.2.1. Estenosis

La aterosclerosis produce un estrechamiento del espacio de luz coronaria debido a las lesiones o placas ateroscleróticas en el endotelio de los vasos sanguíneos al cual se le denomina estenosis (Figura 5) (Hashemi y col., 2020; Dzaye y col., 2021; Nurmohamed y col., 2024).

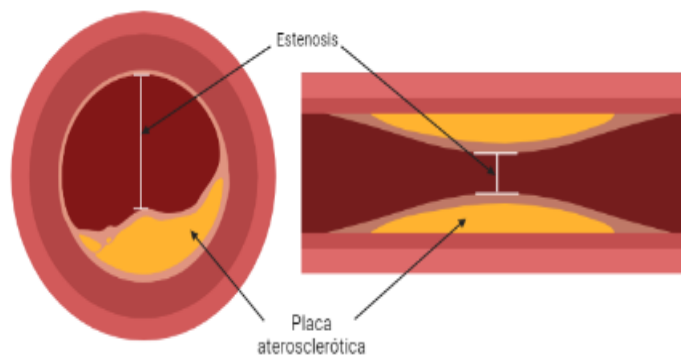


Figura 5. Estenosis de las arterias coronarias que se encuentran recubiertas por lípidos. Imagen creada con BioRender.

Existen diversos factores de riesgo no modificables y modificables que afectan el porcentaje de estenosis. Entre los factores de riesgo no modificables se encuentra la edad, sexo y factores genéticos. Mientras que en los segundos se encuentran

enfermedades como la hipertensión, diabetes, obesidad y dislipidemias. En este grupo también se encuentran los hábitos como el tabaquismo, alcoholismo, dietas altas en grasas (Roth y col., 2020; Liu & Shao, 2022). La evaluación del porcentaje de estenosis mide el grado de obstrucción en un vaso sanguíneo lo que puede indicar el deterioro del flujo sanguíneo, por lo que se emplea como indicador del deterioro del flujo clínico. Evalúa la extensión de la estenosis de una lesión y se compara como el máximo de estenosis en otras arterias adyacentes, si el porcentaje es menor a 50% indica que la reducción del flujo sanguíneo es mínima por lo que se considera no significativa y que no causa síntomas graves (Talledo-Paredes y col., 2022; Shahjehan y col., 2024). La estenosis coronaria mayor a 50% se asocia con lesiones más graves en vasos sanguíneos importantes como arterias coronarias, circunfleja o descendente anterior que pueden ser críticas debido a la reducción casi total del flujo de sanguíneo, y por tanto se clasifica como enfermedad obstructiva (Shahjehan y col., 2024). En la enfermedad de las arterias coronarias, es frecuente que los médicos encuentren la presencia de un porcentaje de estenosis coronaria de por lo menos 50% y cuando el porcentaje de estenosis alcanza el 70%, la obstrucción se acelera (Dzaye y col., 2021; Shahjehan y col., 2024)

Durante el progreso de la aterosclerosis, se liberan moléculas que intervienen en diversos procesos celulares que contribuyen a la formación de la placa aterosclerótica (Adam y col, 2022). Conforme progresa el desarrollo de las placas en las arterias, estas son más susceptibles a romperse provocando que se formen coágulos o trombos que pueden desencadenar un ataque cardíaco o accidente cerebrovascular (Figura 4) (Prabhakaran y col., 2017).

### 1.2.2. SYNTAX

El SYNTAX (por su abreviatura en inglés *Synergy between PCI with Taxus and Cardiac Surgery*) es una herramienta diseñada, para ayudar a los cardiólogos y cirujanos para evaluar la complejidad de la EAC y diagnosticar la gravedad del paciente (Bundhun y col., 2017). La puntuación de SYNTAX se ha convertido en parte importante del proceso de toma de decisiones en pacientes sometidos a intervención

para la EAC principal de tres vasos o del tronco común de la arteria izquierda (Yamine y col., 2017). Cuando la puntuación del SYNTAX es alta significa que el paciente tiene una condición más grave y por lo tanto un pronóstico menos alentador en pacientes con revascularización contemporánea.

Desde hace tiempo, la puntuación del SYNTAX se usa como herramienta para determinar la viabilidad para tratar la enfermedad coronaria compleja como son la intervención percutánea coronaria (ICP) o bypass para arteria coronaria (CABG). Recientemente se ha determinado que en personas que padecen ICP puede servir como predictor autónomo de eventos cardíacos y accidentes cerebrovasculares, no obstante, en individuos con CABG, no es un indicador confiable (Yamine y col., 2017; Boieriu y col., 2024).

### I.3. Biomarcadores

Cualquier característica biológica que pueda evaluarse o cuantificarse como un indicador de procesos biológicos en estado basal o, por el contrario, de procesos patogénicos o respuestas inducidas por una intervención terapéutica o de un fármaco, puede considerarse como un biomarcador (Puntmann, 2009). Estos pueden ser moléculas, genes o proteínas que reflejan el estado se encuentra el organismo, por lo que son empleados para el diagnóstico y pronóstico de enfermedades y evaluación de la eficacia de tratamientos para el avance de la investigación clínica y de la medicina personalizada (Puntmann, 2009; John y col., 2022).

#### I.3.1. Biomarcadores en ECV

En el contexto cardiovascular, los biomarcadores han evolucionado desde sus primeras aplicaciones clínicas. La enzima lactato deshidrogenasa (LDH) fue el primer biomarcador identificado, la cual se encuentra elevada después de 3 a 4 horas tras un infarto agudo al miocardio y que alcanza su punto máximo de elevación a las 28 h (John y col., 2022). Posteriormente, en la década de 1980, se introdujo la creatina quinasa como un biomarcador de daño al miocardio, especialmente para monitorear lesiones cardíacas como necrosis o isquemia cardíaca. Sin embargo, este quedó

obsoleto cuando las troponinas fueron identificadas como biomarcadores de daño cardíaco y ECV, y actualmente consideradas entre los más importantes, ya que forman parte de los filamentos delgados del músculo cardíaco y su liberación indica una necrosis irreversible de cardiomiocitos o lesiones en el miocardio. A pesar de su especificidad, su tiempo de vida media es de tan solo dos horas y la posible elevación después ejercicio exhaustivo (Omran y col., 2022). Otro marcador ampliamente utilizado es la proteína C reactiva, que actúa como indicador inflamatorio, cuyos niveles elevados se asocian con eventos agudos como infartos al miocardio (Kumric y col., 2021).

Anteriormente se empleaban biomarcadores clásicos o lipídicos (LDL, HDL o triglicéridos séricos), aunque su utilidad se limita cuando el paciente presenta un riesgo cardiovascular alto o muy alto (Tanaka y col., 2001; Adam y col., 2022). En particular, LDL oxidada ha sido relacionada con procesos ateroscleróticos, pero en estudios recientes se ha demostrado que otras moléculas podrían ser más específicas para el diagnóstico oportuno de ECV (Močnik & Marčun Varda, 2023). Actualmente se realizan investigaciones para identificar biomarcadores que permitan detectar ECV en una etapa donde no exista un riesgo agudo que ponga en riesgo la vida del paciente, integrando su análisis con pruebas bioquímicas y el historial del paciente para mejorar el diagnóstico oportuno (Olvera Lopez y col., 2024).

#### 1.4. LOX-1

La formación de la placa aterosclerótica depende de la actividad de varias moléculas, entre ellas LOX-1. LOX-1 es el receptor de lipoproteína oxidada de baja densidad (LOX-1 u ORL-1), posee una estructura de glicoproteína similar a lectinas de tipo C perteneciente a la familia receptores recolectores o depuradores de clase E con un dominio extracelular, ubicado en la membrana celular (Hayashida y col., 2002). Este tipo de receptores tienen una estructura específica denominada túnel hidrofóbico, que se conforma por aminoácidos no polares que forman un canal al cual se une LDL-Ox para su internalización en el macrófago (Gómez & Alonso, 2020).

Es codificado por el gen OLR1 ubicado en el cromosoma 12 en humanos y genera 3 isoformas. La activación de la transcripción del gen se da por activación mecánica por la alteración sanguínea, citocinas proinflamatorias, interferón alfa, el factor de necrosis tumoral alfa, interleucina-1 y angiotensina II tipo 1 (Rizzacasa y col., 2017; Tian y col., 2019). Su principal función es reconocer e internalizar las lipoproteínas de baja densidad oxidada que se acumulan en placas aterogénicas (Hayashida y col., 2002).

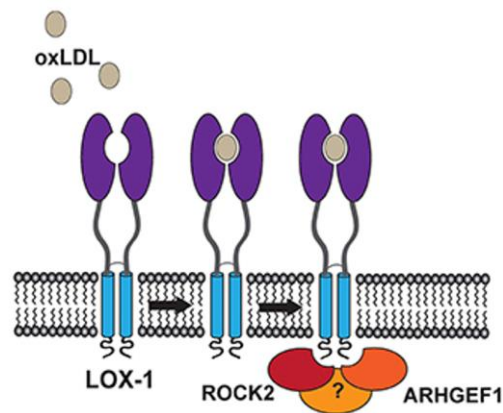


Figura 6. Ubicación celular del receptor LOX-1 e interacción con LDL-Ox (lipoproteína de baja densidad oxidada). Modificado de Mentrup y col., 2021.

#### 1.4.1. sLOX-1

Se le denomina sLOX-1 a la forma soluble del receptor de lipoproteínas de baja densidad oxidadas similar a lectinas (LOX-1), la cual es liberada cuando ocurre una escisión proteolítica por enzimas que degradan la matriz (colágeno y elastina) en el dominio extracelular proximal a la membrana (Kott y col., 2023). Este proceso ocurre en respuesta a estímulos como LDL-oxidada, proteína C reactiva, tumores, factores de necrosis tumoral alfa e interleucinas 8 y 18 (Kott y col., 2023; Brinkley y col., 2008).

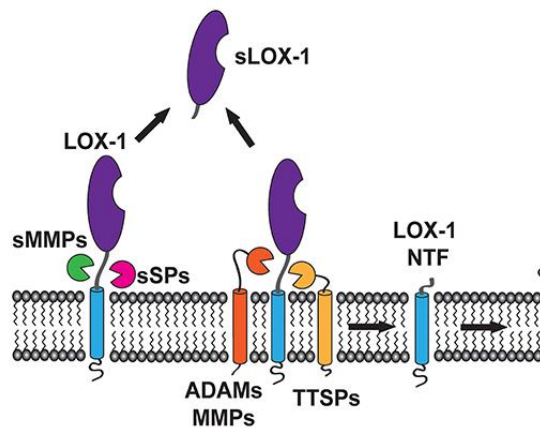


Figura 7. Proteólisis de LOX-1 para la generación de la forma sérica del receptor LOX-1. Modificado de Mentrup y col., 2021.

#### 1.4.2. LOX-1 en la aterosclerosis

Durante el proceso de formación de placa aterosclerótica se sobreexpresan diversas moléculas como quimiocinas o receptores de membrana de acuerdo a la necesidad del cuerpo durante la progresión de la patología. Como sucede con LOX-1, el cual mantiene su expresión en niveles bajos en condiciones normales, mientras que, en pacientes con aterosclerosis, la expresión se ve potenciada debido a la gran cantidad de LDL-Ox que entra a la pared de las arterias que induce la formación de células espumosas que conforman a la placa aterosclerótica (Mentrup y col., 2021). Bajo estímulos enzimáticos, LOX-1 puede liberarse a circulación en forma de sLOX-1, por lo que puede ser un marcador de SCA (síndrome coronario agudo) y de ECV (Kott y col., 2023).

El receptor LOX-1 suele modular la estabilidad de las placas aterosclerosis afectando a la expresión/actividad de las metaloproteinasas de la matriz (MMP), la apoptosis de las células del músculo liso (SMC) y el contenido de colágeno dentro de las placas ateroscleróticas. En algunos estudios, se comprobó que incluso los pacientes que han sufrido infartos o con EAC, tienen niveles menores de LOX-1 que aquellos que presentan SCA sobre todo en la fase aguda (Zhao y col., 2011; Kumric y col., 2021; Kott y col., 2023). En modelos *in vitro* como células endoteliales y de músculo liso,

se ha encontrado que la cantidad de LOX-1 incrementa gradualmente ante la presencia de LDL-Ox (Yu y col., 2010; Pirillo y col., 2011). En estudios *in vivo* se ha evaluado este biomarcador en conejos con hipercolesterolemia en los que se observó una expresión prominente de LOX-1 en placas ateromatosas, en específico en regiones ricas en MCP-1 y lípidos (Ishino y col., 2007). Por lo que LOX-1 puede ser un biomarcador importante para determinar el grado de vulnerabilidad de placa aterosclerótica, así como de daño coronario (Kobayashi y col., 2011; Kumric y col., 2021).

### 1.5. MCP-1

MCP-1 es una proteína quimioatrayente de monocitos también denominada como ligando 2 de quimiosina (CCL2); pertenece a la familia de quimiosinas CC de 75 aminoácidos. El gen MCP-1 ubicado en el cromosoma 17 se encarga de codificar su estructura, la cual se compone de dos cisteínas unidas estrechamente al extremo N (ayuda a la unión a varios receptores), que se unen al puente disulfuro entre la primera-tercera y segunda-cuarta. La mutación de cualquiera de estos en el dominio N-terminal conduce a que se pierda la actividad de MCP-1 (Polentarutti y col., 1997; Singh y col., 2021; Liu y col., 2024).

CCL2 es producida principalmente por los monocitos y los macrófagos, aunque también se expresa en fibroblastos, células mesangiales, epiteliales, endoteliales y de músculo liso para regular la inflamación de tejidos en la inmunidad innata. Durante este proceso, se encuentra presente en plasma, cuya concentración aumenta a medida que se intensifica la inflamación, en la que se encarga de atraer o mejorar la expresión de factores, células inflamatorias como los monocitos, macrófagos y otras citocinas en el sitio de la inflamación (Makarewicz-Wujec y col., 2021; Singh y col., 2021).

#### 1.5.1. Receptor CCR2

El receptor CCR2 es un receptor quimiotáctico acoplado a proteína G afín a MCP-1 con motivos CC. Pertenece a la superfamilia de receptores conformados por siete estructuras transmembranales de tipo alfa hélice ricas en aminoácidos hidrofóbicos

y un dominio extracelular amino terminal (She y col., 2022; Liu y col., 2024). Existen dos isoformas de CCR2 (CCR2A y CCR2B) que varían estructuralmente en la porción carboxilo terminal y su ubicación celular, donde la forma B es la más predominante en monocitos humanos en condiciones patológicas (Fei y col., 2021). Se expresa en varias células inmunes como natural killer, monocitos, macrófagos y células T activadas (Polentarutti y col., 1997; Bakos y col., 2017).

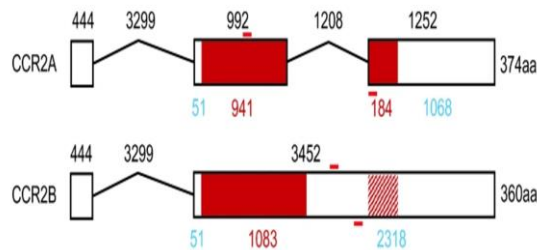


Figura 8. Estructura de los genes CCR2A y CCR2B, intrones (blanco) y exones (rojo oscuro). Modificado de Park y col., 2022.

El receptor CCR2 posee un alto grado de identidad de secuencia de aminoácidos entre especies (humano, rata, bovino, caballo y cerdo); por ello es una secuencia conservada pero limitada debido a su baja homología con otros miembros de la familia CCL. El receptor CCR2 no solo tiene como ligandos a la familia de proteínas quimiotácticas de monocitos (MCP) e IL2, también se une a otras quimiosinas con motivos CC como son CCL2, CCL7, CCL8, CCL13 y CCL16 (She y col., 2022).

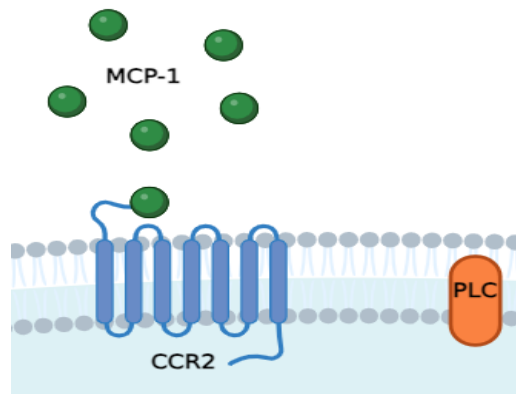


Figura 9. Interacción de MCP-1 con su receptor CCR2. Imagen creada con BioRender.

#### I.5.2. MCP-1 en la aterosclerosis

La expresión de MCP-1 generalmente es estable en condiciones basales, pero su expresión incrementa por la disfunción en el endotelio vascular y la expresión de moléculas de adhesión mediante el daño endotelial (Singh y col., 2021). Se sugiere que MCP-1 es importante en el desarrollo de la placa aterosclerótica al encargarse de reclutar a macrófagos y monocitos en las paredes de vasos sanguíneos (Harrington, 2000; Nahrendorf & Swirski, 2017). En modelos animales, se ha visto que las placas ateroscleróticas promueven la expresión de MCP-1 en las arterias carótidas de los conejos. Mientras que en ratones, al eliminar MCP-1, se reduce la aterosclerosis por la sobreexpresión de ApoB y la deficiencia de receptores de baja densidad (Gosling y col., 1999; Deshmene y col., 2009; Sternberg y col., 2013). Asimismo, la disminución del receptor CCR2 y su interacción con MCP-1 en ratones producen una reducción significativa de la placa aterosclerótica (Gu y col., 1998). En pacientes con EAC, los niveles plasmáticos elevados de MCP-1 están asociados con eventos isquémicos agudos y los niveles séricos con aterosclerosis de las arterias coronarias (Mahler y col., 2018; Basurto y col., 2019). Por lo tanto, se ha considerado a MCP-1 como un marcador potencial del proceso de aterogénesis.

## **II. HIPÓTESIS**

Los niveles de expresión de LOX-1 y MCP-1 se relacionan con el nivel de daño coronario en pacientes con cardiopatía coronaria.

### **III. OBJETIVOS**

#### III.1. General

Evaluar la posible relación de LOX-1 y MCP-1 con el nivel de daño coronario en pacientes con cardiopatía coronaria.

#### III.2. Específicos

- Evaluar los niveles de expresión génica de LOX-1 y MCP-1 en muestras de sangre de pacientes con cardiopatía coronaria.
- Determinar el grado de daño coronario mediante características angiográficas de los pacientes con cardiopatía coronaria.
- Determinar la relación entre los niveles de LOX-1 y MCP-1 y la estenosis en pacientes con cardiopatía coronaria.
- Analizar la relación entre los niveles de LOX-1 y MCP-1 y el puntaje de SYNTAX en pacientes con cardiopatía coronaria.
- Evaluar la relación entre los niveles de LOX-1 y MCP-1 y el número de los segmentos arteriales coronarios dañados en pacientes con cardiopatía coronaria.
- Evaluar la relación de LOX-1 y MCP-1 con factores de riesgo que presentan los pacientes con cardiopatía coronaria.

## **IV. METODOLOGÍA.**

### IV.1.1. Materiales

#### IV.1.1.1. Material biológico

#### IV.1.1.2. Aspectos bioéticos de la investigación

La investigación desarrollada no permitió la denigración de la dignidad, desigualdad, ni faltas de respeto, por lo que se respetó la libertad y derechos de los pacientes para cumplir los objetivos. Los sujetos se protegieron bajo la Ley General de Salud en los artículos 13-16 sobre los aspectos éticos sobre investigación en seres humanos, para evitar la divulgación de sus datos y mantener su privacidad; así como la NOM-012-SSA3-2012 que menciona los criterios para la ejecución de proyectos de investigación para la salud de seres humanos.

La presente propuesta de investigación derivó del proyecto de investigación: “Relación entre bisfenol, ftalatos y daño vascular en pacientes adultos mexicanos con cardiopatía coronaria”, que se desarrolló en la Facultad de Medicina de la UAQ y que se encuentra aprobado por el Comité de Bioética de la Facultad de Medicina y el Comité de Investigación Clínica del Instituto de Corazón, del Hospital H+ de Querétaro, Querétaro (Anexo 1). Cada paciente firmó el consentimiento informado donde se especifican los criterios de inclusión, exclusión y eliminación del estudio; y se acepta que son mayores de edad y con la libertad tanto para participar como para abandonar el proyecto en cualquier momento (Anexo 2). El desarrollo del presente protocolo se basó en el respeto de los cuatro principios de bioética (autonomía, beneficencia, justicia y no maleficencia), además de que cumplirá con lo señalado por la Declaración de Helsinki (1964) y lo mencionado en la Ley General de Salud en materia de investigación. Las muestras biológicas, así como el material no reutilizable que estuvo en contacto con ellas, se desechó en bolsas rojas impermeables especiales para los desechos de tipo biológico. Las muestras de sangre, así como los materiales que tuvieron contacto con ellas fueron neutralizados con etanol al 70% y/o cloro al 2% antes de desecharlos en contenedores indicados para residuos

peligrosos biológicos infecciosos de acuerdo con la NOM-087- SEMARNAT-SSA1-2002.

#### IV.1.1.3. Obtención de muestras biológicas.

Se emplearon las muestras sanguíneas de pacientes del proyecto de investigación mencionado (No. de registro DIP-UAQ: 13579). Las muestras sanguíneas provienen de 55 pacientes adultos (40 a 80 años) con cardiopatía coronaria que fueron reclutados en el área de hemodinamia del Instituto de Corazón durante el periodo enero 2023-abril 2024. Como grupo control se consideró a pacientes sin enfermedad coronaria significativa (<50% de estenosis). El presente protocolo se clasificó de riesgo tipo A: sin riesgo para los participantes, al tratarse de un estudio descriptivo y trabajar únicamente con muestras biológicas.

#### IV.1.2. Reactivos

- Trizol™ (Biosciences)
- EDTA
- Agua libre de nucleasas
- Isopropanol
- Kit SCRIPT cDNA synthesis (Jena Bioscience)
- Kit SYBR® Green PCR Master Mix (Applied Biosystems)
- Etanol al 70%

#### IV.2. Métodos

##### IV.2.1.1. Extracción RNA

Para la cuantificación de la expresión génica de LOX-1 y MCP-1 en macrófagos y monocitos de los pacientes, se extrajo el RNA total del paquete leucocitario mediante la técnica de fenol-cloroformo con el reactivo Trizol (Invitrogen™) de acuerdo a las indicaciones del proveedor.

##### IV.2.1.2. Síntesis de cDNA

Se normalizaron las muestras de RNA total a una concentración de 1000 ng/μL y se sintetizó el DNA complementario (cDNA) con el *kit SCRIPT cDNA synthesis* del laboratorio Jena Bioscience, bajo las indicaciones del fabricante.

#### IV.2.2. Diseño de oligonucleótidos

Para el diseño de los oligonucleótidos se realizó una alineación de las secuencias de isoformas de LOX-1, variante 1 (NM\_002543.4), variante 2 y variante 3 para conocer su similitud. En el caso de MCP-1, se empleó la secuencia disponible de mRNA (NM\_002982.4). Posteriormente, se diseñaron las secuencias de oligonucleótidos empleando el software Primer-Blast (NCBI) para la amplificación de los genes LOX-1, MCP-1 y el gen ribosomal 32 (RPL32), como gen de referencia (Cuadro 1). Para comprobar la especificidad de los oligonucleótidos se realizó una *PCR in silico*, para comprobar los parámetros de longitud del amplicón, temperatura de alineación y complementariedad con la secuencia blanco.

Cuadro 1. Secuencia de oligonucleótidos diseñados y su programa de PCR para la amplificación de los genes de interés.

Gen	Oligonucleótido	Secuencia (5'- 3')	Protocolo de amplificación
MCP-1	<i>Forward</i>	AGGTGTCTGACCTCCTAACA	95°C/10 min; 95°C/15 s; 58°C/ 30 s y 72°C/30 s por 35 ciclos
	<i>Reverse</i>	GCCCCATCCAGAATGGAAAA C	
LOX-1	<i>Forward</i>	CAATCAATGCCCCAGTCACCT	95°C/10 min; 95°C/15 s; 60°C/ 30 s y 72°C/30 s por 40 ciclos
	<i>Reverse</i>	GGAGTTTGGGTTTGCTTGTC	

#### IV.2.3. Técnica de qPCR

La expresión génica se determinó mediante PCR cuantitativa (qPCR) empleando el *kit SYBR® Green PCR Master Mix (Applied Biosystems)* y el termociclador *StepOne™ Real-Time PCR System (Applied Biosystems)*. Para determinar la expresión génica de los genes LOX-1 y MCP-1 se calculó con el método de  $2\Delta CT$  empleando la media geométrica y el gen RPL32. La expresión génica relativa de ambos genes se calculó con respecto al grupo de pacientes sin enfermedad obstructiva.

#### IV.2.4. Porcentaje de estenosis

El daño coronario de los pacientes se determinó mediante un análisis de imagen de angiografía coronaria cuantitativa (QCA) empleando el software Philips Allura Xper FD10, para obtener el porcentaje de estenosis, el número de segmentos coronarios y del puntaje de SYNTAX (Figura 10). El QCA es una herramienta que permite

evaluar la complejidad de la enfermedad coronaria, integrando la localización, severidad y extensión de las lesiones (Farooq y col., 2013). El área de obstrucción de la arteria fue determinada por un médico cardiólogo intervencionista en las instalaciones del Instituto de Corazón.

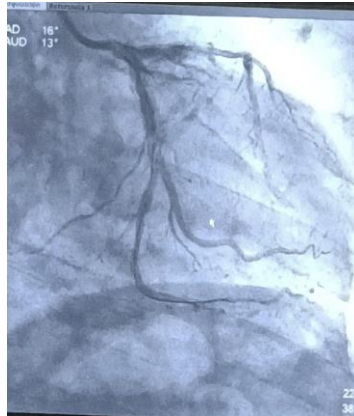


Figura 10. Angiografía coronaria cuantitativa (QCA) que muestra arterias coronarias, permitiendo identificar la estenosis, oclusiones y lesiones relevantes para el cálculo del SYNTAX.

#### I.1.1. SYNTAX

La determinación del puntaje del SYNTAX fue realizada por personal médico capacitado en su aplicación, con experiencia en la interpretación angiográfica y de la evaluación de lesiones. Se empleó un análisis de imagen de angiografía coronaria cuantitativa mediante el software *Philips Allura Xper FD10*, lo que permitió identificar con precisión el número de segmentos arteriales afectados. Posteriormente, se utilizó la calculadora oficial disponible en <https://syntaxscore.org/>, siguiendo los criterios establecidos por el tutorial clínico (Figura 9), para clasificar cada lesión según su localización, severidad, morfología y calcular el puntaje total de cada paciente.

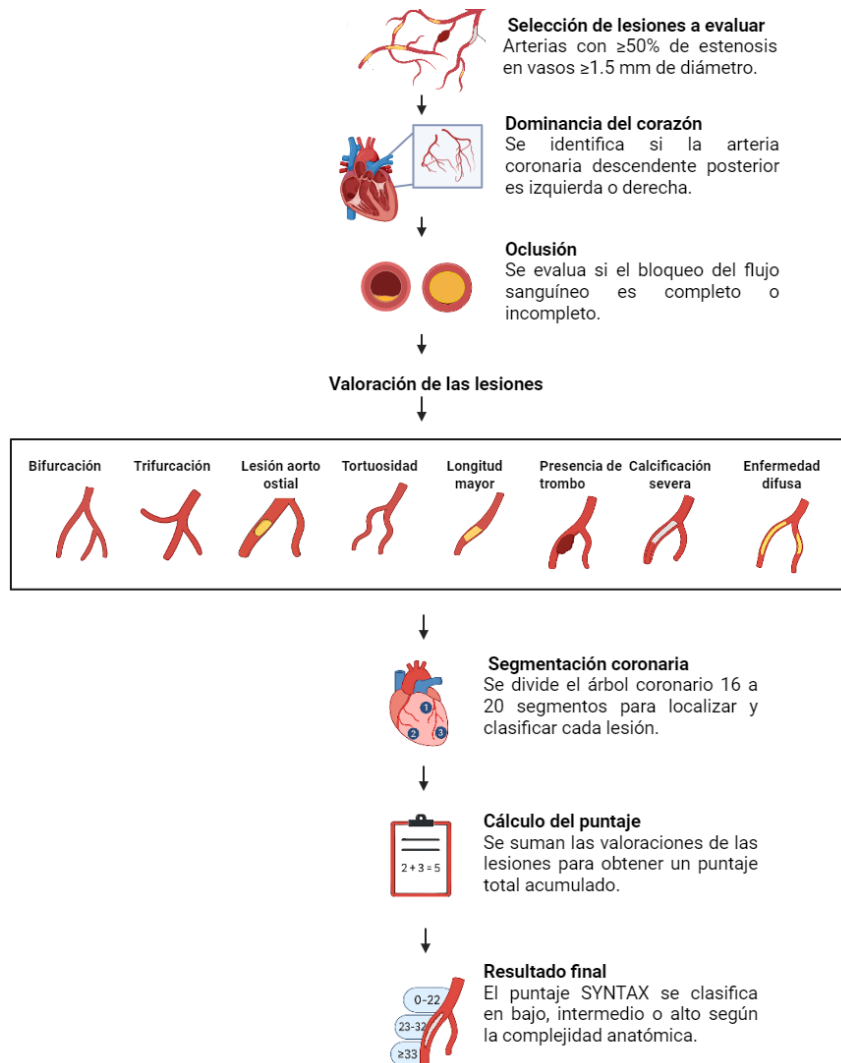


Figura 11. Diagrama del proceso de evaluación de lesiones coronarias mediante el SYNTAX. La valoración de lesiones como bifurcaciones (división en dos ramas  $\geq 1.5$  mm), trifurcaciones (división en tres ramas principales; ocurre en tronco izquierdo distal) y enfermedad difusa (afectación extensa de  $\geq 75\%$  del segmento arterial con reducción de calibre). La clasificación final del SYNTAX score es: bajo (0–22), intermedio (23–32) o alto ( $\geq 33$ ).

### I.1.2. Análisis estadístico

Se aplicó la prueba de normalidad de Kolmogorov-Smirnov, la cual reveló que ninguno de los datos seguía una distribución normal. Por lo que los resultados fueron analizados con la prueba Mann-Whitney o de Kruskal Wallis para determinar

diferencias entre los grupos de estudio. Se realizó el análisis de correlación de Spearman para determinar la relación entre los niveles de MCP-1 y LOX-1 y los datos de los estudios de imagen. Se determinó significancia estadística a un valor de  $p < 0.05$ . Para el análisis de los datos se empleó el software estadístico GraphPad Prism versión 8.4.2 (GraphPad software, Inc).

## I.2. Diseño experimental

Estudio transversal, descriptivo y correlacional.

## **V. RESULTADOS Y DISCUSIÓN**

### **V.1. Análisis descriptivo de la población de estudio**

El presente estudio tuvo como objetivo evaluar la posible relación entre la expresión de los genes LOX-1 y MCP-1 con tres parámetros angiográficos: porcentaje de estenosis, puntuación del SYNTAX y el número de segmentos coronarios dañados en pacientes con cardiopatía coronaria. Se analizaron 55 muestras de pacientes adultos mexicanos con cardiopatía coronaria, de los cuales 44 son del sexo masculino y 11 son del sexo femenino, lo que refuerza la prevalencia de enfermedad coronaria en hombres, como se documentó en estudios previos (Cuadro 2) (Benjamin y col., 2019). Los pacientes se dividieron en dos grupos según su porcentaje de estenosis en: 11 pacientes sin enfermedad obstructiva y 44 que presentaron enfermedad obstructiva.

Cuadro 2. Descripción General de la Población de Estudio: Datos Antropométricos y Comorbilidades.

Total de población	n=55	
Género	Hombres	Mujeres
	44 (80%)	11 (20%)
Edad (años)	35 - 77	47 - 79
IMC (kg/m <sup>2</sup> )	19.1 - 31 24.8 ± 4.4	17.7 - 28 22.2 ± 4.0
Peso (Kg)	60 - 144 81.8 ± 14	50 - 82 65.1 ± 12.3
Colesterol (mg/dL)	97.8 - 271 180.2 ± 61.6	125.4 - 267 212.1 ± 45.8
HDL (mg/dL)	21 - 50 36.0 ± 7.3	27 - 68 41.6 ± 13.0
LDL (mg/dL)	27.6 - 196.5 122.6 ± 50.0	60 - 156 131.6 ± 36.0
Triglicéridos (mg/dL)	70 - 345 157.2 ± 63.9	68 - 321 164.0 ± 85.9
<b>Comorbilidades</b>		
Fumador	56.9% (25)	18.1% (2)
Hipertensión	52.3% (23)	72.7% (8)

Total de población	n=55	
Género	Hombres	Mujeres
	44 (80%)	11 (20%)
Diabetes	34.1% (15)	36.4% (4)
Dislipidemias	93.2% (41)	54.5% (6)

## V.2. Expresión génica de LOX-1 y MCP-1

El análisis de la expresión génica de LOX-1 en los pacientes con o sin enfermedad obstructiva mostró una disminución significativa en la expresión de LOX-1 con respecto al gen constitutivo RPL32 en los pacientes con enfermedad obstructiva ( $p=0.0096$ ) (Figura 12).

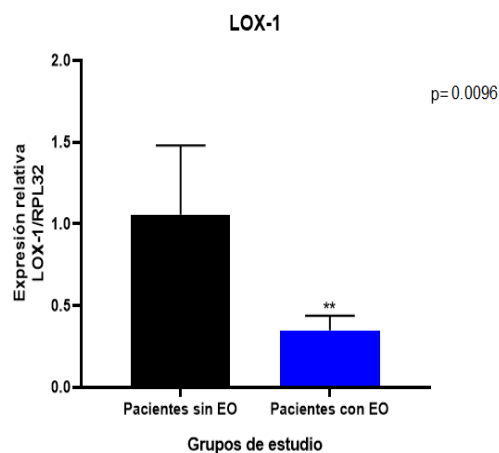


Figura 12. Expresión génica de LOX-1 en pacientes sin y con enfermedad obstructiva. Los datos se analizaron mediante la prueba Mann-Whitney ( $p<0.05$ ).

Al respecto, Kattoor y col. (2019) documentó una sobreexpresión de LOX-1 vinculado con la captación de LDL oxidada (Brinkley y col., 2008), los cuales favorecen la formación de placas durante procesos inflamatorios del proceso de aterosclerosis.

No obstante, la tendencia a la disminución en la expresión podría sugerir que la medicación con estatinas en los pacientes influye en este proceso, tal como se ha reportado en estudios previos, donde las estatinas modulan directamente la expresión de LOX-1 de manera dependiente de la dosis y del tiempo (Barreto y col. 2020). Esto produciría varios efectos entre ellos, la desestabilidad y funcionalidad del receptor al reducir el colesterol de membranas donde se ubica LOX-1 y unirse directamente a él, interfiriendo con su capacidad para reconocer y captar LDL oxidada, bloqueando la activación de señales inflamatorias que normalmente se desencadenan por el eje de oxLDL-LOX-1. Este bloqueo de la vía inflamatoria puede indicar que los macrófagos cambian a un estado reparador en el que se reduce la captación de LDL-oxidada y la producción de estrés oxidativo favoreciendo la estabilidad y protección de la placa (Gómez & Alonso, 2020; Hofmann y col., 2020; Munno y col., 2024).

En relación a la expresión de MCP-1 se observó un aumento significativo en el grupo de pacientes con enfermedad obstructiva comparado con los pacientes sin enfermedad obstructiva. La diferencia en la expresión de ambos grupos es estadísticamente significativa con un valor de  $p=0.0456$  (Figura 13).

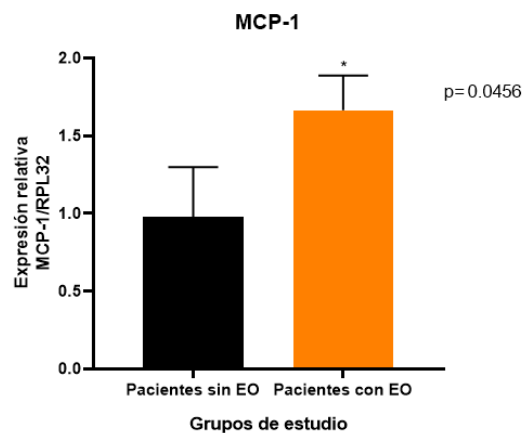


Figura 13. Expresión de MCP-1 en pacientes sin o con enfermedad obstructiva. Los datos se analizaron mediante una prueba Mann-Whitney ( $p<0.05$ ).

El incremento en la expresión de MCP-1 podría estar asociado a procesos inflamatorios activos en los pacientes con enfermedad obstructiva, ya que durante en el proceso inflamatorio o activación inmunológica, la quimiocina MCP-1 participa en el reclutamiento de monocitos al endotelio, desde la sangre hacia la íntima arterial, luego se diferencian en macrófagos por lo que hay una inflamación activa durante la progresión de la aterosclerosis (Georgakis y col., 2021). En 2009, Hu y col. reportaron que la producción de MCP-1 se ve afectada por RNA de interferencia, por lo que limita la inflamación vascular y frena la progresión de la enfermedad, al actuar sobre mecanismos inmunoinflamatorios. En estudios recientes como el de Patel y col. (2020), se destaca su papel no solo en la inflamación vascular sino también en el remodelado arterial en las enfermedades cardiovasculares.

### V.3. Relación entre el porcentaje de estenosis y niveles de LOX-1 & MCP-1

Al evaluar la relación entre el porcentaje de estenosis y los niveles de expresión de LOX-1, se determinó un valor negativo del coeficiente de correlación: -0.2851 y un valor de p de 0.0448, por lo que se determinó existe una asociación negativa (Figura 14). Como se comentó anteriormente, se ha descrito que LOX-1 se encuentra elevado durante el proceso de aterosclerosis debido al aumento del receptor de LDL oxidado implicado en la disfunción endotelial (Kraler y col., 2022). Durante ese proceso, los macrófagos tratan de eliminar radicales libres y LDL-Ox, además de internalizar la lipoproteína oxidada, la cual también funciona como un sensor de alteraciones de flujo sanguíneo. Al activarse en exceso se favorece un mayor grado de estenosis y expresión génica de LOX-1, el estrés oxidativo y captación de LDL oxidado son detectados en etapas más avanzadas del daño vascular, por lo que el estrés oxidativo no solo afectaría al endotelio sino también a células inmunes circulantes (Akhmedov y col., 2020; Sánchez-León y col., 2024; Kraler y col., 2022; Schiopu y col., 2025).

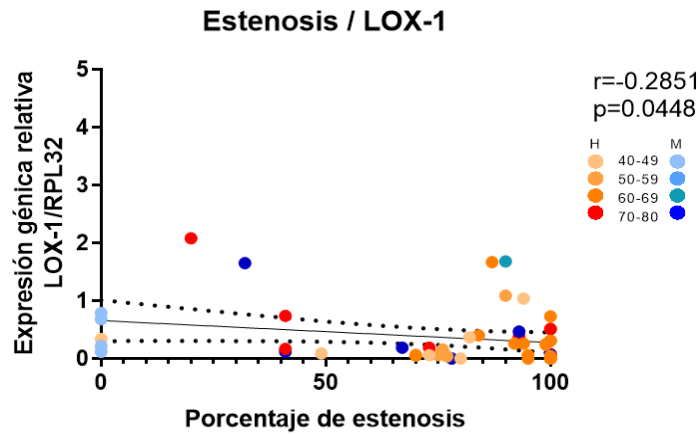


Figura 14. Gráfica de correlación de los niveles de expresión génica LOX-1 y el porcentaje de estenosis de las arterias de los pacientes. La distribución por sexo se distingue mediante colores azul para mujeres (M) y naranja para hombres (H).

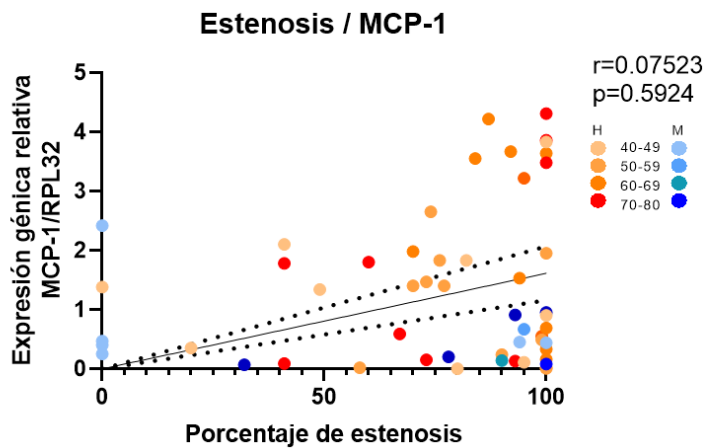


Figura 15. Gráfica de correlación de los niveles de expresión génica de MCP-1 y el porcentaje de estenosis arterial de los pacientes. La distribución por sexo se distingue mediante colores: azul para mujeres (M) y naranja para hombres (H).

En relación a MCP-1, se determinó que no existe una correlación significativa con la estenosis ( $p=0.5924$ ), lo que indica que no hay una relación estadísticamente comprobada entre el grado de estrechamiento vascular y los niveles de esta quimiocina. Sin embargo, se observa una tendencia de agrupación de los datos hacia porcentajes más altos de estenosis. Este patrón podría sugerir que, aunque el incremento en la expresión no alcanza significancia estadística, existe una elevación

relativa conforme la estenosis progresa, posiblemente vinculada al mayor reclutamiento de monocitos en el sitio de la lesión vascular como consecuencia de la inflamación crónica (Zernecke & Weber, 2014; Patel y col., 2020). Esta tendencia sugiere que MCP-1 podría actuar como un biomarcador sensible a la fase inflamatoria aguda del daño coronario, más que al grado absoluto de obstrucción. Estudios previos han reportado que MCP-1 participa activamente en el desarrollo de la placa aterosclerótica y en la desestabilización de esta, reforzando su relevancia en el contexto de eventos coronarios agudos (Galkina & Ley, 2009; Zernecke & Weber, 2014).

#### V.4. Relación entre segmentos coronarios dañados y niveles de LOX-1 & MCP-1

Para determinar si existe una diferencia entre el número de segmentos coronarios dañados y la expresión génica de los biomarcadores se empleó la prueba de Kruskal Willis, adecuada para comparar las medianas de más de dos grupos cuando los datos no cumplen con una distribución normal.

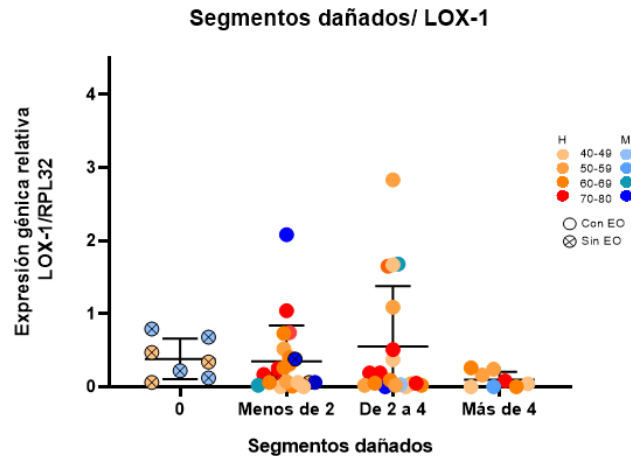


Figura 16. Expresión del gen LOX-1 con respecto a los segmentos dañados en las arterias de los pacientes del estudio. Se empleó el análisis de Kruskal-Wallis ( $p < 0.05$ ). La distribución por sexo se distingue mediante colores azul para mujeres (M) y naranja para hombres (H).

En la Figura 16 no se observan diferencias significativas entre el número de los segmentos dañados, determinado por el puntaje de SYNTAX y la expresión de LOX-

1. Aunque el análisis estadístico no es significativo, se aprecia que en pacientes de 4 o más segmentos dañados, hay una disminución en la expresión de LOX-1. Esto sugiere que la expresión de LOX-1 podría estar regulada por factores sistémicos adicionales, como el estrés oxidativo y la presencia de citocinas proinflamatorias, más allá del daño en los segmentos coronarios (Hofmann y col., 2020; Kattoor y col., 2019).

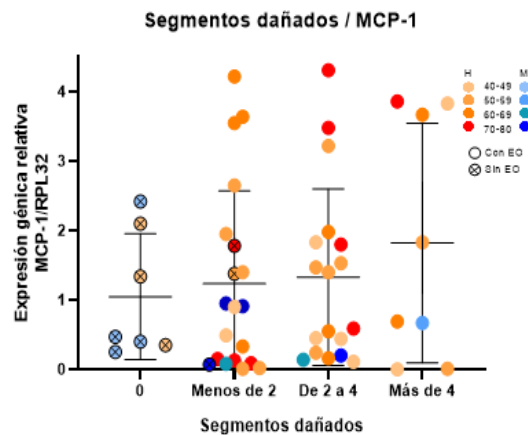


Figura 17. Expresión del gen MCP-1 con respecto a los segmentos dañados de arterias de los pacientes. Se empleó el análisis de Kruskal-Wallis. La distribución por sexo se distingue mediante colores azul para mujeres (M) y naranja para hombres (H).

De igual forma, a medida que aumenta el número de segmentos dañados, se observa un incremento en la expresión de MCP-1, aunque este no resulto ser estadísticamente significativo. En algunos estudios se ha observado que cuando hay una inflamación sostenida en modelos animales como los ratones con deficiencia de microRNA-155, que muestran que hay una disminución de MCP-1, lo que puede tener efectos ateroprotectores para reducir el daño vascular el limitar el reclutamiento de monocitos (Zernecke & Weber, 2014). No obstante, a un mayor número de segmentos dañados, la reducción de niveles de MCP-1 podría representar un mayor riesgo de progresión en la enfermedad, lo que puede requerir de más intervenciones complejas. Mientras que entre el número de segmentos por sí mismo se relaciona

con un mayor riesgo de muerte, el incremento de MCP-1 puede reflejar mayor probabilidad de eventos isquémicos (Stone y col., 2020; Bansal y col., 2024).

## V.5. SYNTAX

La escala de SYNTAX cuantifica la complejidad anatómica de las lesiones coronarias por aterosclerosis en cada paciente. Se evaluó la posible asociación de los niveles de LOX-1 con respecto a la puntuación del SYNTAX, en la que se observa que existe una correlación negativa ( $r = -0.3816$ ,  $p = 0.0057$ ) (Figura 18). Lo que sugiere que a medida que aumenta la complejidad de las lesiones coronarias, también disminuye la concentración de LOX-1.

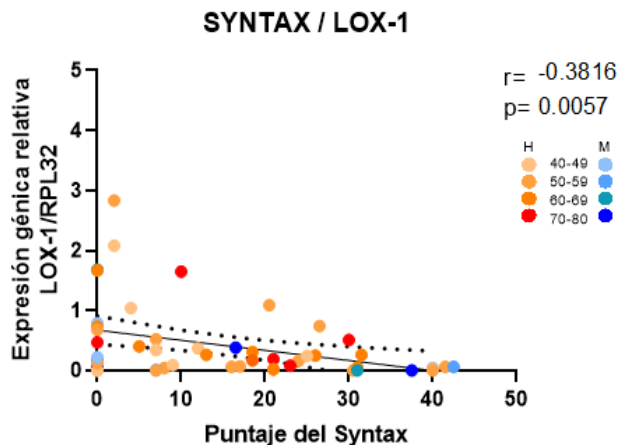


Figura 18. Correlación de la expresión de LOX-1 y la puntuación del SYNTAX de los pacientes del estudio. Los datos se analizaron mediante la prueba de Spearman ( $p < 0.05$ ). La distribución por sexo se distingue mediante colores azul para mujeres (M) y naranja para hombres (H).

En estudios como el de Schiopu y col. (2025), se ha reportado que al inicio los niveles de LOX-1 y sLOX-1 se encuentran elevados, pero conforme progresan las lesiones la estructura arterial se encuentra en remodelación lo que disminuye la expresión de este receptor en su forma sérica. Esta reducción en la expresión podría deberse al tratamiento con estatinas o antiinflamatorios que reducen el proceso inflamatorio al unirse al túnel hidrofóbico de LOX-1. Barreto y col. (2020), menciona que algunos fármacos como los mencionados, inhibidores sintéticos de LOX-1 y anticuerpos

neutralizantes han tenido resultados prometedores en modelos animales donde se ha visto una reducción de LOX-1, lo que contribuye a evitar la ruptura de la placa. Esto podría facilitar la detección temprana del deterioro vascular, el seguimiento de la progresión de la enfermedad coronaria y la valoración de la efectividad de tratamientos médicos.

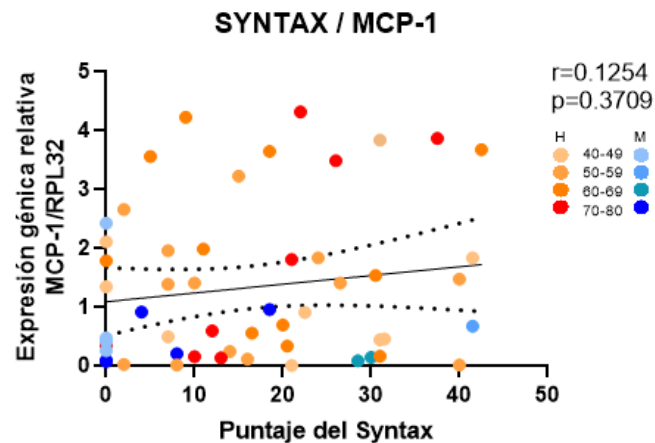


Figura 19. Gráfica de correlación de la expresión de MCP-1 con respecto a la puntuación del SYNTAX de los pacientes. Los datos se analizaron mediante la prueba de Spearman. La distribución por sexo se distingue mediante colores: azul para mujeres (M) y naranja para hombres (H).

Al evaluar la relación entre la expresión de MCP-1 con el puntaje del SYNTAX se observó una menor correlación positiva, aunque no significativa (Figura 19), por lo que este biomarcador puede estar asociado levemente con la carga anatómica de la enfermedad coronaria. Esto coincide con lo reportado en estudios como Blanco-Colio y col., en el que MCP-1 se asocia con eventos cardiovasculares persistentes en pacientes que presentan una inflamación constante, lo que demuestra su valor como biomarcador del estado inflamatorio activo. Otra evidencia es el estudio de Blanco-Colio (2021), en el que sugieren que esta quimiocina se relaciona más con la activación inmunitaria primaria y el riesgo de isquemia, que con la gravedad de la enfermedad coronaria y en otras enfermedades inflamatorias como diabetes tipo 2. La correlación obtenida fue menor, lo que puede deberse a los medicamentos antiinflamatorios como la atorvastatina generen una reducción en la expresión de

MCP-1, mediante la inhibición de NF-κB, lo que limita el reclutamiento de monocitos y ayuda a que se establezca la placa aterosclerótica en otras enfermedades inflamatorias como diabetes tipo 2 (Shao y col., 2011; Blanco-Colio y col., 2021).

#### V.6. Factores de riesgo

A partir de los datos del Cuadro 2 se tomaron algunos de los datos de que se consideraban factores de riesgo según la Guía de Práctica Clínica (IMSS, 2011): tabaquismo, hipertensión, diabetes y dislipidemias. Con la información, se realizó un diagrama de Venn para mostrar los datos sobre los factores de riesgo de los pacientes (Figura 20).

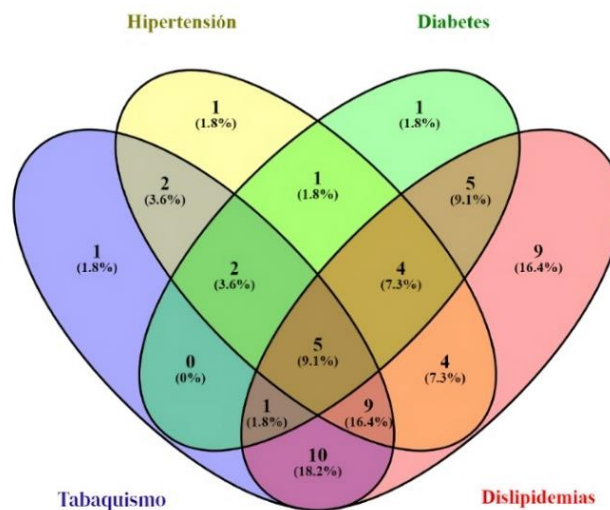


Figura 20. Diagrama de Venn de factores de riesgo de pacientes con cardiopatía coronaria.

Se identificó que 10 pacientes presentaron la combinación de dos factores, específicamente dislipidemia y tabaquismo. En un nivel superior, 9 pacientes mostraron la presencia de tres factores de riesgo (dislipidemia, hipertensión y tabaquismo), mientras que 4 pacientes presentaron otras tres enfermedades que favorecen la cardiopatía coronaria. Finalmente, 5 pacientes concentraron simultáneamente los cuatro factores analizados, y se observó que los fumadores tienden a acumular más de uno de los factores mencionados, lo que refuerza su papel para el progreso de la enfermedad coronaria.

Con base en esta distribución, se identificaron los pacientes de cada grupo y se compararon sus parámetros cardiovasculares (como el grado de estenosis y la puntuación SYNTAX) con la expresión de los genes LOX-1 y MCP-1 (Cuadro 3). Esta comparación permitió observar cómo los factores de riesgo se relacionan con cambios en estos genes, lo que ayuda a entender mejor cómo progresa la enfermedad coronaria en los pacientes.

Cuadro 3. Comparación de grupos seleccionados del diagrama de Venn, según la guía clínica, en relación con la expresión génica de LOX-1 y MCP-1. El grupo con tres factores de riesgo incluyó diabetes, hipertensión y dislipidemia; mientras que el grupo con dos factores consideró tabaquismo y dislipidemia. Los cambios en la expresión o en los valores de los parámetros se indican con flechas ( $\nabla$ : disminución;  $\Delta$ : incremento); n.s.: no significativos.

Genes	Factores	% de Estenosis			Puntaje SYNTAX		
		Valor p	Nivel	Expresión	Valor p	Nivel	Expresión
LOX-1	4	0.0266	*	$\nabla$	0.3500	n.s.	-
	3	0.0151	*	$\nabla$	0.4734	n.s.	-
	2	0.5277	n.s.	-	0.0614	n.s.	-
MCP-1	4	0.3330	n.s.	-	0.2333	n.s.	-
	3	0.6111	n.s.	-	0.8500	n.s.	-
	2	0.2041	n.s.	-	0.7117	n.s.	-

En el grupo de cuatro factores de riesgo, se observa una relación de la expresión génica de LOX-1, lo que concuerda con estudios que muestran que el receptor puede internalizarse y reducir su expresión en las células que forman la lesión (Xu y col., 2012; Jiang y col., 2022). En cuanto a MCP-1, su expresión se muestra dispersa, lo que puede sugerir que hay una activación dispersa en las placas complejas dependiendo de la lesión y el ambiente disminución vascular (Libby y col., 2009). En el grupo de dos factores, no se determinó una relación entre la expresión de LOX-1 o MCP-1 con los parámetros de daño coronario de porcentaje de estenosis o puntaje de SYNTAX.

Posteriormente se realizó un análisis de correlación entre los factores de riesgo con la edad de los pacientes. En la Figura 21 se observa que conforme incrementa la edad, aumentan el número de factores de riesgo cardiovascular. Las mujeres (azul) presentan hasta dos factores, mientras que los hombres (naranja) pueden tener hasta cuatro. El grupo de edad entre 50 y 69 años es el que más acumula factores de riesgo, mientras que los más jóvenes, entre 40 y 49 años, suelen presentar hasta tres.

Esta diferencia por sexo concuerda con estudios que muestran que los hombres tienen mayor prevalencia de hipertensión, dislipidemia y eventos coronarios en edades medias, mientras que las mujeres tienden a manifestar riesgo más tardíamente, influido por cambios hormonales postmenopáusicos (Fernandez y col., 2019; Jiang y col., 2022).

Los individuos más jóvenes de 40 a 49 años que presentan hasta tres factores, pueden indicar que una acumulación temprana, sobre todo si hay comorbilidades como el tabaquismo, diabetes, dislipidemias e hipertensión. Esta observación coincide con lo mencionado por la guía clínica de diagnósticos que destacan la importancia de la prevención desde edades tempranas, dado que los factores de riesgo tienden a interactuar y amplificar el daño vascular con el tiempo (IMSS, 2011). La tendencia por edades refleja el grado de inflamación y carga de LDL-Ox que

influyen en la expresión de LOX-1 y MCP-1 que se asocia con la progresión de aterosclerosis y de la disfunción endotelial.

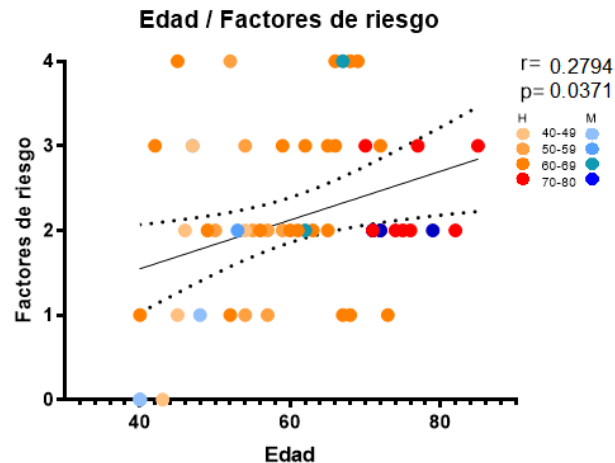


Figura 21. Grafica de correlación de edad con los factores de riesgo cardiovascular. La distribución por sexo se distingue mediante colores: azul para mujeres (M) y naranja para hombres (H).

Según la Guía de Práctica Clínica para la Detección y Estratificación de Factores de Riesgo Cardiovascular del IMSS, el sexo masculino se considera un factor de riesgo independiente para enfermedad cardiovascular, asociado a mayor prevalencia de hipertensión, dislipidemia y eventos coronarios. En este contexto, se realizó la comparación entre la expresión génica de los genes relacionados a los parámetros de ECV, para identificar las diferencias asociadas entre el sexo de los pacientes (Cuadro 4).

Cuadro 4. Comparación entre hombres y mujeres en la expresión génica de LOX-1 y MCP-1, correlacionada con parámetros de ECV, incluyendo porcentaje de estenosis y puntaje SYNTAX. Los cambios en la expresión o en los valores de los parámetros se indican con flechas ( $\nabla$ : disminución;  $\Delta$ : incremento); n.s.: no significativos.

Genes	Sexo	% de Estenosis			Puntaje SYNTAX		
		Valor p	Nivel	Expresión	Valor p	Nivel	Expresión
LOX-1	Mujer	0.0450	*	$\nabla$	0.0413	*	$\nabla$
	Hombre	0.4340	n.s	$\nabla$	0.0278	*	$\nabla$
MCP-1	Mujer	0.9045	n.s.	-	0.9725	n.s.	-
	Hombre	0.0361	*	$\Delta$	0.5978	n.s.	-

Para el caso de LOX-1, se observa una disminución en la mayoría de los parámetros evaluados. Esto puede deberse al daño endotelial avanzado y a una regulación negativa tras la exposición prolongada a altas concentraciones de LDL oxidada (oxLDL), lo que concuerda con lo descrito en estudios recientes sobre la modulación de LOX-1 en placas ateroscleróticas (Schiopu y col., 2025; Xu y col., 2012). En los hombres, el grupo de edad de 50 a 59 años presentó el mayor porcentaje de estenosis y puntuaciones SYNTAX más elevadas, lo que indica un mayor riesgo cardiovascular. En contraste, en las mujeres, el grupo de 70 a 80 años mostró mayor propensión a riesgo, lo que sugiere diferencias en la progresión de la enfermedad coronaria según sexo y edad.

En cuanto a MCP-1, se encontró que las mujeres expresan menores cantidades en comparación con los hombres, lo que coincide con la evidencia de que el sexo masculino se asocia con una mayor actividad inflamatoria y, por ende, con un mayor riesgo de eventos cardiovasculares (Sullivan y col., 2020). MCP-1, como quimiocina clave en el reclutamiento de monocitos, ha sido relacionada con la extensión del daño coronario y la progresión de la aterosclerosis (Gu y col., 1998; Patel y col., 2020).

En la actualidad, se ha estudiado la posibilidad de emplear biomarcadores para ayudar en el diagnóstico de enfermedades cardiovasculares en otros países, no obstante, en nuestro país los estudios basados en el uso de biomarcadores son limitados. En patologías como la aterosclerosis, se ha documentado un aumento en la expresión de moléculas proinflamatorias durante la formación de las placas, entre ellas LOX-1 y MCP-1 que tienen un gran potencial para facilitar el diagnóstico temprano y seguimiento clínico de enfermedades cardiovasculares (Kattoor y col., 2019; Patel y col., 2020; Neumann y col., 2025).

## VI. CONCLUSIONES

La disminución significativa de la expresión de LOX-1 en pacientes con cardiopatía coronaria se correlaciona con la estenosis y el puntaje SYNTAX, lo que puede indicar que, debido al estado o edad de los pacientes, el receptor se encuentre insensibilizado o reprimido para evitar que los macrófagos capten más LDL-oxidada.

MCP-1 muestra un aumento en la expresión génica en pacientes con enfermedad obstructiva; aunque la relación con el número de segmentos dañados y estenosis no es significativa, se observa una tendencia creciente. Lo que se puede relacionar con que se produce más MCP-1 para contrarrestar la alta carga de placa.

Las mujeres presentan menor expresión de MCP-1 en comparación con los hombres; en el caso de ambos genes, la mayor expresión se observa en hombres de 50 a 59 años, mientras que en mujeres ocurre en edades más avanzadas.

Los factores de riesgo se correlacionan principalmente con la edad y parámetros cardiovasculares, lo que refuerza la necesidad de considerar estas variables en la interpretación de biomarcadores. El uso temprano de biomarcadores mediante técnicas moleculares podría ser una estrategia adecuada para el diagnóstico de cardiopatía coronaria, enfermedad obstructiva y enfermedad aterosclerótica.

La aplicación de biomarcadores circulantes, junto con los valores de laboratorio clínico y los factores de riesgo del paciente, contribuye a ampliar las estrategias de prevención y manejo de las enfermedades cardiovasculares. Esta integración favorece la reducción de la mortalidad, mejora la calidad de vida de los pacientes y promueve alternativas menos costosas e invasivas.

## VII. BIBLIOGRAFÍA

- Adam, C. A., Șalaru, D. L., Prisacariu, C., Marcu, D. T. M., Sascău, R. A., & Stătescu, C. (2022). Novel Biomarkers of Atherosclerotic Vascular Disease—Latest Insights in the Research Field. *International Journal Of Molecular Sciences*, 23(9), 4998. <https://doi.org/10.3390/ijms23094998>
- Adhikary, D., Barman, S., Ranjan, R., & Stone, H. (2022). A Systematic Review of Major Cardiovascular Risk Factors: A Growing Global Health Concern. *Cureus*, 14(10), e30119. <https://doi.org/10.7759/cureus.30119>
- Akhmedov, A., Sawamura, T., Chen, C., Kraler, S., Vdovenko, D., & Lüscher, T. F. (2020). Lectin-like oxidized low-density lipoprotein receptor-1 (LOX-1): a crucial driver of atherosclerotic cardiovascular disease. *European Heart Journal*, 42(18), 1797-1807. <https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehaa770>
- Bakos, E., Thaïss, C. A., Kramer, M. P., Cohen, S., Radomir, L., Orr, I., Kaushansky, N., Ben-Nun, A., Becker-Herman, S., & Shachar, I. (2017). CCR2 Regulates the Immune Response by Modulating the Interconversion and Function of Effector and Regulatory T Cells. *The Journal of Immunology*, 198(12), 4659-4671. <https://doi.org/10.4049/jimmunol.1601458>
- Bansal, K., Gore, M., Afzal, M., Shams, P., & Nalabothu, P. (2024). Anterior myocardial infarction. *StatPearls - NCBI Bookshelf*. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK562234>
- Barreto, J., Karathanasis, S. K., Remaley, A., & Sposito, A. C. (2020). Role of LOX-1 (Lectin-Like Oxidized Low-Density Lipoprotein Receptor 1) as a Cardiovascular Risk Predictor. *Arteriosclerosis Thrombosis And Vascular Biology*, 41(1), 153-166. <https://doi.org/10.1161/atvbaha.120.315421>
- Basurto, L., Gregory, M. A., Hernández, S. B., Sánchez-Huerta, L., Martínez, A. D., Manuel-Apolinar, L., Avelar, F. J., Alonso, L. A. M., & Sánchez-Arenas, R. (2019). Monocyte chemoattractant protein-1 (MCP-1) and fibroblast growth factor-21 (FGF-

- 21) as biomarkers of subclinical atherosclerosis in women. *Experimental Gerontology*, 124, 110624. <https://doi.org/10.1016/j.exger.2019.05.013>
- Benjamin, E. J., Muntner, P., Alonso, A., Bittencourt, M. S., Callaway, C. W., Carson, A. P., Chamberlain, A. M., Chang, A. R., Cheng, S., Das, S. R., Delling, F. N., Djousse, L., Elkind, M. S., Ferguson, J. F., Fornage, M., Jordan, L. C., Khan, S. S., Kissela, B. M., Knutson, K. L., . . . Virani, S. S. (2019). Heart Disease and Stroke Statistics—2019 Update: A Report From the American Heart Association. *Circulation*, 139(10). <https://doi.org/10.1161/cir.0000000000000659>
- Blanco-Colio, L. M., Méndez-Barbero, N., Lázaro, A. M. P., Aceña, Á., Tarín, N., Cristóbal, C., Martínez-Milla, J., González-Lorenzo, Ó., Martín-Ventura, J. L., Huelmos, A., Gutiérrez-Landaluce, C., López-Castillo, M., Kallmeyer, A., Cánovas, E., Alonso, J., Bescós, L. L., Egido, J., Lorenzo, Ó., & Tuñón, J. (2021). MCP-1 Predicts Recurrent Cardiovascular Events in Patients with Persistent Inflammation. *Journal Of Clinical Medicine*, 10(5), 1137. <https://doi.org/10.3390/jcm10051137>
- Boieriu, A. M., Luca, C. D., Neculoiu, C. D., & Țînt, D. (2024). The impact of inflammatory and oxidative stress biomarkers on the sympathetic nervous system in severe coronary atherosclerosis. *Frontiers In Cardiovascular Medicine*, 11. <https://doi.org/10.3389/fcvm.2024.1480925>
- Brinkley, T. E., Kume, N., Mitsuoka, H., Brown, M. D., Phares, D. A., Ferrell, Robert. E., Kita, T., & Hagberg, J. M. (2008). Variation in the Lectin-like Oxidized LDL Receptor 1 (LOX-1) Gene Is Associated With Plasma Soluble LOX-1 Levels. *Experimental physiology*, 93(9), 1085-1090. <https://doi.org/10.1113/expphysiol.2008.042267>
- Bundhun, P. K., Sookharee, Y., Bholee, A., & Huang, F. (2017). Application of the SYNTAX score in interventional cardiology. *Medicine*, 96(28), e7410. <https://doi.org/10.1097/md.00000000000007410>
- Chaudhry, R., Rahman, S., & Law, M. A. (2024). Anatomy, Thorax, Heart Arteries. *StatPearls Publishing*. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK470522/>

- Dávila-Cervantes, C. (2020). Cardiovascular disease in Mexico 1990–2017: Secondary data analysis from the global burden of disease study. *International Journal of Public Health*, 65, 1-11. <https://doi.org/10.1007/s00038-020-01377-4>
- Deshmane, S. L., Kremlev, S., Amini, S., & Sawaya, B. E. (2009). Monocyte chemoattractant protein-1 (MCP-1): An overview. *Journal Of Interferon & Cytokine Research*, 29(6), 313-326. <https://doi.org/10.1089/jir.2008.0027>
- Dzaye, O., Razavi, A. C., Blaha, M. J., & Mortensen, M. B. (2021). Evaluation of coronary stenosis versus plaque burden for atherosclerotic cardiovascular disease risk assessment and management. *Current opinion in cardiology*, 36(6), 769-775. <https://doi.org/10.1097/HCO.0000000000000911>
- Farooq, V., Serruys, P. W., Bourantas, C. V., Zhang, Y., Muramatsu, T., Feldman, T., Holmes, D. R., Mack, M., Morice, M. C., Stähle, E., Colombo, A., De Vries, T., Morel, M., Dawkins, K. D., Kappetein, A., & Mohr, F. W. (2013). Quantification of Incomplete Revascularization and its Association With Five-Year Mortality in the Synergy Between Percutaneous Coronary Intervention With Taxus and Cardiac Surgery (SYNTAX) Trial Validation of the Residual SYNTAX Score. *Circulation*, 128(2), 141-151. <https://doi.org/10.1161/circulationaha.113.001803>.
- Fattah, A. N., & Abdulla, A.-K. (1991). The pathology of atherosclerosis. En A.-M. Salmasi & A. N. Nicolaidis (Eds.), *Occult Atherosclerotic Disease: Diagnosis, Assessment and Management* (pp. 19-31). *Springer Netherlands*. [https://doi.org/10.1007/978-94-011-3404-0\\_2](https://doi.org/10.1007/978-94-011-3404-0_2)
- Fei, L., Ren, X., Yu, H., & Zhan, Y. (2021). Targeting the CCL2/CCR2 Axis in Cancer Immunotherapy: One Stone, Three Birds?. *Frontiers in Immunology*, 12. <https://doi.org/10.3389/fimmu.2021.771210>
- Fernandez, D. M., Rahman, A. H., Fernandez, N. F., Chudnovskiy, A., Amir, E. D., Amadori, L., Khan, N. S., Wong, C. K., Shamailova, R., Hill, C. A., Wang, Z., Remark, R., Li, J. R., Pina, C., Faries, C., Awad, A. J., Moss, N., Bjorkegren, J. L. M., Kim-Schulze, S., . . . Giannarelli, C. (2019). Single-cell immune landscape of human

- atherosclerotic plaques. *Nature Medicine*, 25(10), 1576-1588.  
<https://doi.org/10.1038/s41591-019-0590-4>
- Frenk, J., BOBADILLA, J., SEPUÚLVEDA, J., & CERVANTES, M. (1989). Health transition in middle-income countries: New challenges for health care. *Health Policy and Planning*, 4, 29-39. <https://doi.org/10.1093/heapol/4.1.29>
- Galkina, E., & Ley, K. (2009). Immune and Inflammatory Mechanisms of Atherosclerosis. *Annual Review Of Immunology*, 27(1), 165-197.  
<https://doi.org/10.1146/annurev.immunol.021908.132620>
- Georgakis, M. K., van der Laan, S. W., Asare, Y., Mekke, J. M., Haitjema, S., Schoneveld, A. H., de Jager, S. C. A., Nurmohamed, N. S., Kroon, J., Stroes, E. S. G., de Kleijn, D. P. V., de Borst, G. J., Maegdefessel, L., Soehnlein, O., Pasterkamp, G., & Dichgans, M. (2021). Monocyte-Chemoattractant Protein-1 Levels in Human Atherosclerotic Lesions Associate With Plaque Vulnerability. *Arteriosclerosis, thrombosis, and vascular biology*, 41(6), 2038–2048.  
<https://doi.org/10.1161/ATVBAHA.121.316091>
- Gómez, T. I. R., & Alonso, J. R. T. (2020). LOX-1 en las afecciones cardiovasculares, perspectivas terapéuticas futuras. *Bionatura*, 5(2).  
<https://doi.org/10.21931/rb/2020.05.02.14>
- Gosling, J., Slaymaker, S., Gu, L., Tseng, S., Zlot, C. H., Young, S. G., Rollins, B. J., & Charo, I. F. (1999). MCP-1 deficiency reduces susceptibility to atherosclerosis in mice that overexpress human apolipoprotein B. *Journal Of Clinical Investigation*, 103(6), 773-778. <https://doi.org/10.1172/jci5624>
- Gu, L., Okada, Y., Clinton, S. K., Gerard, C., Sukhova, G. K., Libby, P., & Rollins, B. J. (1998). Absence of monocyte chemoattractant protein-1 reduces atherosclerosis in low density lipoprotein receptor-deficient mice. *Molecular Cell*, 2(2), 275-281.  
[https://doi.org/10.1016/s1097-2765\(00\)80139-2](https://doi.org/10.1016/s1097-2765(00)80139-2)
- Harrington, J. R. (2000). The Role of MCP-1 in Atherosclerosis. *Stem Cells*, 18(1), 65-66. <https://doi.org/10.1634/stemcells.18-1-65>

- Hashemi, J., Rai, S., Ghafghazi, S., & Berson, R. E. (2020). Blood residence time to assess significance of coronary artery stenosis. *Scientific Reports*, 10(1), 11658. <https://doi.org/10.1038/s41598-020-68292-9>
- Hayashida, K., Kume, N., Minami, M., & Kita, T. (2002). Lectin-like oxidized LDL receptor-1 (LOX-1) supports adhesion of mononuclear leukocytes and a monocyte-like cell line THP-1 cells under static and flow conditions. *FEBS Letters*, 511(1-3), 133-138. [https://doi.org/10.1016/S0014-5793\(01\)03297-5](https://doi.org/10.1016/S0014-5793(01)03297-5)
- Hofmann, A., Brunssen, C., Wolk, S., Reeps, C., & Morawietz, H. (2020). Soluble LOX-1: A novel biomarker in patients with coronary artery disease, stroke, and acute aortic dissection? *Journal of the American Heart Association*, 9(4), e013803. <https://doi.org/10.1161/JAHA.119.013803>
- Hu, Z., Liao, Y., Hu, L., Wang, J., Li, J., Lu, W., & Wang, S. (2009). Efectos antiaterogénicos de la inhibición de la expresión de MCP-1 mediada por ARNi. *Anales de Cirugía Vascolar*, 23(5), 719-729. <https://doi.org/10.1016/j.acvsp.2009.11.016>
- IMSS, Instituto Mexicano del Seguro Social. (2011). *Guía de práctica clínica: Detección y estratificación de factores de riesgo cardiovascular*. México: IMSS. Recuperado de <https://www.imss.gob.mx/sites/all/statics/guiasclinicas/421GER.pdf>
- INEGI, Instituto Nacional de Estadística Geográfica e Informática (2021). *Características de las defunciones registradas en México durante 2020*.
- INEGI, Instituto Nacional de Estadística Geográfica e Informática (2024). *Características de las defunciones registradas en México durante 2023*.
- Ishino, S., Kuge, Y., Takai, N., Tamaki, N., Strauss, H. W., Blankenberg, F. G., Shiomi, M., & Saji, H. (2007). 99mTc-Annexin A5 for noninvasive characterization of atherosclerotic lesions: imaging and histological studies in myocardial infarction-prone Watanabe heritable hyperlipidemic rabbits. *European Journal Of Nuclear Medicine And Molecular Imaging*, 34(6), 889-899. <https://doi.org/10.1007/s00259-006-0289-x>

- Jebari-Benslaiman, S., Galicia-García, U., Larrea-Sebal, A., Olaetxea, J. R., Alloza, I., Vandenbroeck, K., Benito-Vicente, A., & Martín, C. (2022). Pathophysiology of Atherosclerosis. *International Journal of Molecular Sciences*, 23(6), 3346. <https://doi.org/10.3390/ijms23063346>
- Jiang, H., Zhou, Y., Nabavi, S. M., Sahebkar, A., Little, P. J., Xu, S., Weng, J., & Ge, J. (2022). Mechanisms of Oxidized LDL-Mediated Endothelial Dysfunction and Its Consequences for the Development of Atherosclerosis. *Frontiers In Cardiovascular Medicine*, 9, 925923. <https://doi.org/10.3389/fcvm.2022.925923>
- John, R. V., Devasiya, T., V.R., N., Adigal, S., Lukose, J., Kartha, V. B., & Chidangil, S. (2022). Cardiovascular biomarkers in body fluids: Progress and prospects in optical sensors. *Biophysical Reviews*, 14(4), 1023-1050. <https://doi.org/10.1007/s12551-022-00990-2>
- Jouda, H., Larrea Murillo, L., & Wang, T. (2022). Current Progress in Vascular Engineering and Its Clinical Applications. *Cells*, 11(3), 493. <https://doi.org/10.3390/cells11030493>
- Kattoor, A. J., Goel, A., & Mehta, J. L. (2019). LOX-1: Regulation, Signaling and Its Role in Atherosclerosis. *Antioxidants*, 8(7), 218. <https://doi.org/10.3390/antiox8070218>
- Keteepe-Arachi, T., & Sharma, S. (2017). Cardiovascular Disease in Women: Understanding Symptoms and Risk Factors. *European Cardiology Review*, 12(1), 10-13. <https://doi.org/10.15420/ecr.2016:32:1>
- Kobayashi, N., Hata, N., Kume, N., Seino, Y., Inami, T., Yokoyama, S., Shinada, T., Tomita, K., Kaneshige, T., & Mizuno, K. (2011). Soluble Lectin-Like Oxidized Low-Density Lipoprotein Receptor-1 as an Early Biomarker for ST Elevation Myocardial Infarction - Time-Dependent Comparison With Other Biomarkers -. *Circulation Journal*, 75(6), 1433-1439. <https://doi.org/10.1253/circj.cj-10-0913>
- Kott, K. A., Genetzakis, E., Gray, M. P., Hansen, P., McGuire, H. M., Yang, J. Y., Grieve, S. M., Vernon, S. T., & Figtree, G. A. (2023). Serum Soluble Lectin-like Oxidized Low-Density Lipoprotein Receptor-1 (sLOX-1) Is Associated with Atherosclerosis Severity

- in Coronary Artery Disease. *Biomolecules*, 13(8), 1187.  
<https://doi.org/10.3390/biom13081187>
- Kraler, S., Wenzl, F. A., Georgiopoulos, G., Obeid, S., Liberale, L., Von Eckardstein, A., Muller, O., Mach, F., Räber, L., Losdat, S., Schmiady, M. O., Stellos, K., Stamatelopoulos, K., Camici, G. G., Srdic, A., Paneni, F., Akhmedov, A., & Lüscher, T. F. (2022). Soluble lectin-like oxidized low-density lipoprotein receptor-1 predicts premature death in acute coronary syndromes. *European Heart Journal*, 43(19), 1849-1860. <https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehac143>
- Kumric, M., Borovac, J. A., Martinovic, D., Ticinovic Kurir, T., & Bozic, J. (2021). Circulating Biomarkers Reflecting Destabilization Mechanisms of Coronary Artery Plaques: Are We Looking for the Impossible?. *Biomolecules*, 11(6), 881. <https://doi.org/10.3390/biom11060881>
- Libby, P., Ridker, P. M., & Hansson, G. K. (2009). Inflammation in Atherosclerosis. *Journal Of The American College Of Cardiology*, 54(23), 2129-2138. <https://doi.org/10.1016/j.jacc.2009.09.009>
- Lima Dos Santos, C. C., Matharoo, A. S., Pinzón Cueva, E., Amin, U., Perez Ramos, A. A., Mann, N. K., Maheen, S., Butchireddy, J., Falki, V. B., Itrat, A., Rajkumar, N., & Zia ul Haq, M. (2023). The Influence of Sex, Age, and Race on Coronary Artery Disease: A Narrative Review. *Cureus*, 15(10), e47799. <https://doi.org/10.7759/cureus.47799>
- Liu, R., & Shao, J. (2022). Research progress on risk factors related to intracranial artery, carotid artery, and coronary artery stenosis. *Frontiers in Cardiovascular Medicine*, 9. <https://doi.org/10.3389/fcvm.2022.970476>
- Liu, Y., Xu, K., Xiang, Y., Ma, B., Li, H., Li, Y., Shi, Y., Li, S., & Bai, Y. (2024). Role of MCP-1 as an inflammatory biomarker in nephropathy. *Frontiers in Immunology*, 14, 1303076. <https://doi.org/10.3389/fimmu.2023.1303076>
- Mahler, S. A., Register, T. C., Riley, R. F., D'Agostino, R. B., Stopyra, J. P., & Miller, C. D. (2018). Monocyte Chemoattractant Protein-1 as a Predictor of Coronary

- Atherosclerosis in Patients Receiving Coronary Angiography. *Critical pathways in cardiology*, 17(2), 105-110. <https://doi.org/10.1097/HPC.000000000000140>
- Makarewicz-Wujec, M., Henzel, J., Kępa, C., Kruk, M., Wardziak, Ł., Trochimiuk, P., Parzonko, A., Dzielińska, Z., Demkow, M., & Kozłowska-Wojciechowska, M. (2021). Usefulness of MCP-1 Chemokine in the Monitoring of Patients with Coronary Artery Disease Subjected to Intensive Dietary Intervention: A Pilot Study. *Nutrients*, 13(9), 3047. <https://doi.org/10.3390/nu13093047>
- Mentrup, T., Cabrera-Cabrera, F., & Schröder, B. (2021). Proteolytic Regulation of the Lectin-Like Oxidized Lipoprotein Receptor LOX-1. *Frontiers in Cardiovascular Medicine*, 7. <https://doi.org/10.3389/fcvm.2020.594441>
- Močnik, M., & Varda, N. M. (2023). Lipid Biomarkers and Atherosclerosis—Old and New in Cardiovascular Risk in Childhood. *International Journal Of Molecular Sciences*, 24(3), 2237. <https://doi.org/10.3390/ijms24032237>
- Munno, M., Mallia, A., Greco, A., Modafferi, G., Banfi, C., & Eligini, S. (2024). Radical Oxygen Species, Oxidized Low-Density Lipoproteins, and Lectin-like Oxidized Low-Density Lipoprotein Receptor 1: A Vicious Circle in Atherosclerotic Process. *Antioxidants*, 13(5), 583. <https://doi.org/10.3390/antiox13050583>
- Nahrendorf, M., & Swirski, F. K. (2017). Cholesterol, CCR2, and monocyte phenotypes in atherosclerosis. *European Heart Journal*, 38(20), 1594-1596. <https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehx098>
- Neumann, K., De Souza Mawandji, N. B., Schreider, I. R. G., De Oliveira, E. C., Vieira, J. M., Bolsoni-Lopes, A., Graceli, J. B., Dantas, J. A., Cardoso, L. S., Vassallo, D. V., & Nunes, K. Z. (2025). A Refined Carbohydrate-Rich Diet Reduces Vascular Reactivity Through Endothelial Oxidative Stress and Increased Nitric Oxide: The Involvement of Inducible Nitric Oxide Synthase. *Nutrients*, 17(15), 2395. <https://doi.org/10.3390/nu17152395>

- Noothi, S. K., Ahmed, M. R., & Agrawal, D. K. (2023). Residual risks and evolving atherosclerotic plaques. *Molecular and Cellular Biochemistry*, 478(12), 2629-2643. <https://doi.org/10.1007/s11010-023-04689-0>
- Nurmohamed, N. S., Van Rosendaal, A. R., Danad, I., Ngo-Metzger, Q., Taub, P. R., Ray, K. K., Figtree, G., Bonaca, M. P., Hsia, J., Rodriguez, F., Sandhu, A. T., Nieman, K., Earls, J. P., Hoffmann, U., Bax, J. J., Min, J. K., Maron, D. J., & Bhatt, D. L. (2024). Atherosclerosis evaluation and cardiovascular risk estimation using coronary computed tomography angiography. *European Heart Journal*, 45(20), 1783-1800. <https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehae190>
- Olvera-Lopez, E., Ballard, B. D., & Jan, A. (2024). Cardiovascular Disease. *StatPearls Publishing*. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK535419/>
- Omran, F., Kyrou, I., Osman, F., Lim, V. G., Randeva, H. S., & Chatha, K. (2022). Cardiovascular Biomarkers: Lessons of the Past and Prospects for the Future. *International Journal of Molecular Sciences*, 23(10), 5680. <https://doi.org/10.3390/ijms23105680>
- Pahwa, R., & Jialal, I. (2024). Atherosclerosis. *StatPearls Publishing*. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK507799/>
- Park, H., Na, Y. H., Nguyen, H. T., Nguyen, L. P., Hurh, S., Seong, J. Y., Lee, C. S., Ham, B., & Hwang, J. (2022). Analysis of CCR2 splice variant expression patterns and functional properties. *Cell & Bioscience*, 12(1), 59. <https://doi.org/10.1186/s13578-022-00787-6>
- Patel, V. B., Basu, R., Oudit, G. Y. (2020). MCP-1: At the crossroads of inflammation and cardiovascular disease. *Cardiovascular Research*, 116(1), 194–204. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31612985/>
- Pavía-López, A. A., Alcocer-Gamba, M. A., Ruiz-Gastélum, E., Mayorga-Butrón, J. L., Mehta, R., Díaz-Aragón, F. A., Aldrete-Velasco, J. A., López-Juárez, N. G., Cruz-Bautista, I., Chávez-Mendoza, A., Secchi-Nicolás, N. C., Guerrero-Martínez, F. J., Cossío-Aranda, J., Mendoza-Zubieta, V., Fanghänel-Salmon, G., Valdivia-Proa, M.,

- Olmos-Domínguez, L., Aguilar-Salinas, C. A., Dávila-Maldonado, L., . . . Rodríguez-Vega, M. (2022). Guía de práctica clínica mexicana para el diagnóstico y tratamiento de las dislipidemias y enfermedad cardiovascular aterosclerótica. *Archivos de Cardiología de México*, 92(91). <https://doi.org/10.24875/acm.m22000081>
- Pirillo, A., Reduzzi, A., Ferri, N., Kuhn, H., Corsini, A., & Catapano, A. L. (2010). Upregulation of lectin-like oxidized low-density lipoprotein receptor-1 (LOX-1) by 15-lipoxygenase-modified LDL in P endothelial cells. *Atherosclerosis*, 214(2), 331-337. <https://doi.org/10.1016/j.atherosclerosis.2010.11.006>
- Polentarutti, N., Allavena, P., Bianchi, G., Giardina, G., Basile, A., Sozzani, S., Mantovani, A., & Introna, M. (1997). IL-2-regulated expression of the monocyte chemotactic protein-1 receptor (CCR2) in human NK cells: Characterization of a predominant 3.4-kilobase transcript containing CCR2B and CCR2A sequences. *Journal of Immunology* (Baltimore, Md.: 1950), 158(6), 2689-2694.
- Prabhakaran, D., Anand, S., Gaziano, T. A., Mbanya, J.-C., Wu, Y., & Nugent, R. (Eds.). (2017). Disease Control Priorities, Third Edition (Volume 5): Cardiovascular, Respiratory, and Related Disorders. *The World Bank*. <https://doi.org/10.1596/978-1-4648-0518-9>
- Puntmann, V. O. (2009). How-to guide on biomarkers: Biomarker definitions, validation and applications with examples from cardiovascular disease. *Postgraduate Medical Journal*, 85(1008), 538-545. <https://doi.org/10.1136/pgmj.2008.073759>
- Ranjan, A. K., & Gulati, A. (2023). Controls of Central and Peripheral Blood Pressure and Hemorrhagic/Hypovolemic Shock. *Journal of Clinical Medicine*, 12(3), 1108. <https://doi.org/10.3390/jcm12031108>
- Rizzacasa, B., Morini, E., Pucci, S., Murdocca, M., Novelli, G., & Amati, F. (2017). LOX-1 and Its Splice Variants: A New Challenge for Atherosclerosis and Cancer-Targeted Therapies. *International Journal of Molecular Sciences*, 18(2), 290. <https://doi.org/10.3390/ijms18020290>

- Roth, G. A., Mensah, G. A., Johnson, C. O., Addolorato, G., Ammirati, E., Baddour, L. M., Barengo, N. C., Beaton, A. Z., Benjamin, E. J., Benziger, C. P., Bonny, A., Brauer, M., Brodmann, M., Cahill, T. J., Carapetis, J., Catapano, A. L., Chugh, S. S., Cooper, L. T., Coresh, J., ... Fuster, V. (2020). Global Burden of Cardiovascular Diseases and Risk Factors, 1990–2019. *Journal of the American College of Cardiology*, 76(25), 2982-3021. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33309175/>
- Sánchez-León, M. E., Loeza-Reyes, K. J., Matias-Cervantes, C. A., Mayoral-Andrade, G., Pérez-Campos, E. L., Pérez-Campos-Mayoral, L., Hernández-Huerta, M. T., Zenteno, E., Pérez-Cervera, Y., & Pina-Canseco, S. (2024). LOX-1 in cardiovascular disease: A comprehensive molecular and clinical review. *International Journal of Molecular Sciences*, 25(10), 5276. <https://doi.org/10.3390/ijms25105276>
- Schenck-Gustafsson, K. (2007). Diagnosis of cardiovascular disease in women. *Menopause International*, 13(1), 19-22. <https://doi.org/10.1258/175404507780456818>
- Schiopu, A., Svedlund, S., Narasimhan, G., Loong, B. J., Yndigegn, T., Varma, V., Ongstad, E. L., Goncalves, I., Collén, A., Nilsson, J., & Gan, L. (2025). Circulating soluble LOX-1 and patient prognosis after an acute coronary syndrome. *Heart*, heartjnl-326315. <https://doi.org/10.1136/heartjnl-2025-326315>
- Shahjehan, R. D., Sharma, S., & Bhutta, B. S. (2024). *Coronary artery disease*. StatPearls - NCBI Bookshelf. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK564304/>
- Shao, Q., Shen, L., Hu, L., Pu, J., Jing, Q., & He, B. (2011). Atorvastatin suppresses inflammatory response induced by oxLDL through inhibition of ERK phosphorylation, IκBα degradation, and COX-2 expression in murine macrophages. *Journal Of Cellular Biochemistry*, 113(2), 611-618. <https://doi.org/10.1002/jcb.23388>
- She, S., Ren, L., Chen, P., Wang, M., Chen, D., Wang, Y., & Chen, H. (2022). Functional Roles of Chemokine Receptor CCR2 and Its Ligands in Liver Disease. *Frontiers in Immunology*, 13, 812431. <https://doi.org/10.3389/fimmu.2022.812431>

- Singh, S., Anshita, D., & Ravichandiran, V. (2021). MCP-1: Function, regulation, and involvement in disease. *International Immunopharmacology*, 101, 107598. <https://doi.org/10.1016/j.intimp.2021.107598>
- Sternberg, Z., Ghanim, H., Gillotti, K. M., Tario, J. D., Munschauer, F., Curl, R., Noor, S., Yu, J., Ambrus, J. L., Wallace, P., & Dandona, P. (2013). Flow cytometry and gene expression profiling of immune cells of the carotid plaque and peripheral blood. *Atherosclerosis*, 229(2), 338-347. <https://doi.org/10.1016/j.atherosclerosis.2013.04.035>
- Stone, G. W., Maehara, A., & Ali, Z. A. (2020). Percutaneous coronary intervention for vulnerable coronary artery plaques. *Journal of the American College of Cardiology*, 76(15), 1723–1734.
- Sullivan, S., Young, A., Hammadah, M., Lima, B. B., Levantsevych, O., Ko, Y., Pearce, B. D., Shah, A. J., Kim, J. H., Moazzami, K., Driggers, E. G., Haffar, A., Ward, L., Herring, I., Hankus, A., Lewis, T. T., Mehta, P. K., Bremner, J. D., Raggi, P., . . . Vaccarino, V. (2020). Sex differences in the inflammatory response to stress and risk of adverse cardiovascular outcomes among patients with coronary heart disease. *Brain Behavior And Immunity*, 90, 294-302. <https://doi.org/10.1016/j.bbi.2020.09.001>
- Talledo-Paredes, L. S., Guerrero-Ramírez, D. M., Mendoza-Paulini, A., Rodríguez-Urteaga, Z., Angulo-Poblete, D., & Ríos-Ortega, J. C. (2022). Predicción de lesiones coronarias significativas mediante perfusión miocárdica con SPECT. Resultados de un centro de referencia nacional en Lima-Perú. *Archivos Peruanos de Cardiología y Cirugía Cardiovascular*, 3(2), 74-81. <https://doi.org/10.47487/apcyccv.v3i2.222>
- Tanaka, A., Ai, M., Kobayashi, Y., Tamura, M., Shimokado, K., & Numano, F. (2001). Metabolism of Triglyceride-Rich Lipoproteins and Their Role in Atherosclerosis. *Annals of the New York Academy of Sciences*, 947(1), 207-213. <https://doi.org/10.1111/j.1749-6632.2001.tb03942.x>
- Thiriet, M. (2019). Cardiovascular Disease: An Introduction. *Vasculopathies*, 8, 1-90. [https://doi.org/10.1007/978-3-319-89315-0\\_1](https://doi.org/10.1007/978-3-319-89315-0_1)

- Tian, K., Ogura, S., Little, P. J., Xu, S., & Sawamura, T. (2019). Targeting LOX-1 in atherosclerosis and vasculopathy: Current knowledge and future perspectives. *Annals of the New York Academy of Sciences*, 1443(1), 34-53. <https://doi.org/10.1111/nyas.13984>
- Tucker, W. D., Arora, Y., & Mahajan, K. (2023). Anatomy, Blood Vessels. *StatPearls Publishing*. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK470401/>
- WHO. World Health Organization (2020). *Cardiovascular disease*. [http://www.who.int/cardiovascular\\_diseases/en/](http://www.who.int/cardiovascular_diseases/en/).
- Wuche, C. (2022). The cardiovascular system and associated disorders. *British Journal of Nursing*, 31(17), 886-892. <https://doi.org/10.12968/bjon.2022.31.17.886>
- Xu, S., Ogura, S., Chen, J., Little, P. J., Moss, J., & Liu, P. (2012). LOX-1 in atherosclerosis: biological functions and pharmacological modifiers. *Cellular And Molecular Life Sciences*, 70(16), 2859-2872. <https://doi.org/10.1007/s00018-012-1194-z>
- Yamine, M., Itagaki, S., Pawale, A., Toyoda, N., & Reddy, R. C. (2017). SYNTAX score may predict the severity of atherosclerosis of the ascending aorta. *Journal Of Thoracic Disease*, 9(10), 3859-3865. <https://doi.org/10.21037/jtd.2017.09.17>
- Yu, J., Li, Y., Li, M., Qu, Z., & Ruan, Q. (2010). Oxidized low density lipoprotein-induced transdifferentiation of bone marrow-derived smooth muscle-like cells into foam-like cells in vitro. *International Journal of Experimental Pathology*, 91(1), 24-33. <https://doi.org/10.1111/j.1365-2613.2009.00693.x>
- Zernecke, A., & Weber, C. (2014). Chemokines in Atherosclerosis. *Arteriosclerosis Thrombosis And Vascular Biology*, 34(4), 742-750. <https://doi.org/10.1161/atvbaha.113.301655>
- Zhao, Z., Zhu, X., Luo, Y., Lin, C., & Chen, L. (2011). Circulating Soluble Lectin-Like Oxidized Low-Density Lipoprotein Receptor-1 Levels Are Associated With Angiographic Coronary Lesion Complexity in Patients With Coronary Artery Disease. *Clinical Cardiology*, 34(3), 172-177. <https://doi.org/10.1002/clc.20847>

## ANEXOS

### Anexo 1 Aprobación de comités de bioética



Querétaro, Qro, A 14 de Junio de 2022

M. en C. Fernando Manuel Guerrero Meza  
**Investigador Principal**  
Dra. en C. Ana Gabriela Hernández Puga.  
**Directora**  
Facultad de Medicina Universidad Autónoma de Querétaro.  
Calle Clavel no. 200 Col. Prados de la capilla, Querétaro, Qro.

PRESENTE

**PROTOCOLO: Relación entre bisfenol, ftalatos y daño vascular en pacientes adultos mexicanos con cardiopatía coronaria.**

Estimados Dres.:

Por este conducto hago de su conocimiento que la siguiente documentación del estudio arriba mencionado fue **RECIBIDA** el día 09 de Junio de 2022 y **EVALUADA** por el Comité de Investigación Clínica del Instituto de Corazón de Querétaro quien dictaminó su **APROBACIÓN CON OBSERVACIONES MAYORES** el día 14 de Junio de 2022. A continuación, se enlistan los materiales para sujeto de investigación aprobados:

Documento, versión y fecha
----------------------------

- |   |
|---|
| <ul style="list-style-type: none"><li>• Protocolo inicial del estudio, fecha 06-febrero-2022 español.</li><li>• Consentimiento Informado, versión 02-mayo-2022, español</li></ul> |
|---|

Por lo anterior este Comité queda enterado y no tiene inconveniente alguno en la realización de la Investigación propuesta en la cual usted fungirá como Investigador Principal en las instalaciones de Facultad de Medicina Universidad Autónoma de Querétaro, de acuerdo con los Lineamientos Éticos Internos, así como aquellos de las Buenas Prácticas Clínicas Internacionales y la Legislación Sanitaria vigente en materia de Investigación para la Salud en México.

Atentamente

**Dr. Mauro Echavarría Pinto**  
Presidente del Comité de Investigación Clínica  
del Instituto de Corazón de Querétaro S A de C.V



Reg. COFEPRIS 17CI22014086

\*La vigencia de esta carta de aprobación es por un año a partir de su fecha de emisión. INVESTIGACIÓN



Querétaro, Qro, A 14 de Junio de 2022

M. en C. Fernando Manuel Guerrero Meza.

**Investigador Principal**

Dra. en C. Ana Gabriela Hernández Puga.

**Directora**

Facultad de Medicina Universidad Autónoma de Querétaro.

Calle Clavel no. 200 Col. Prados de la capilla, Querétaro, Qro.

P R E S E N T E

**PROTOCOLO: Relación entre bisfenol, ftalatos y daño vascular en pacientes adultos mexicanos con cardiopatía coronaria.**

Estimados Dres.:

Con fundamento en el Artículo 107 del Reglamento de la Ley General de Salud en Materia de Investigación para la Salud que señala "Cuando dentro de la institución no se logre reunir a las personas adecuadas para constituir las comisiones, el titular respectivo podrá solicitar el apoyo y asesoría de las comisiones constituidas en el nivel inmediato superior de su propia dependencia o ajenas a la misma, a condición de que se reúnan los requisitos mencionados", los sitios pueden utilizar los servicios de un Comité Institucional: Comité de Investigación Clínica del Instituto de Corazón de Querétaro S.A de C.V., que está registrado ante la COFEPRIS.

Con el fin de dar un seguimiento adecuado al estudio clínico estudio:

**Relación entre bisfenol, ftalatos y daño vascular en pacientes adultos mexicanos con cardiopatía coronaria.**

el Comité de Investigación Clínica del Instituto de Corazón de Querétaro S.A de C.V., tendrá las siguientes responsabilidades:

- El Comité de Investigación Clínica del Instituto de Corazón de Querétaro S.A de C.V., revisará, evaluará y dictaminará los protocolos de investigación en seres humanos, formulando las recomendaciones de carácter ético procedentes, para lo cual revisará los riesgos y beneficios de la investigación, así como la carta del consentimiento informado del sujeto que será objeto de la investigación, entre otros elementos, para garantizar el bienestar y los derechos de los sujetos de investigación. Dará seguimiento puntual a dichas recomendaciones.
- El Comité de Investigación Clínica del Instituto de Corazón de Querétaro S.A de C.V., evaluará y dictaminará, desde el punto de vista ético, los contenidos que se presenten en la investigación

Reg. COFEPRIS 17CI22014086

en forma transparente, independiente, competente, oportuna, de calidad, libre de influencia política, institucional, profesional y comercial.

- El Comité de Investigación Clínica del Instituto de Corazón de Querétaro S.A de C.V., analizará y revisará todos los protocolos de investigación puestos a su consideración, y apoyará al Comité de Ética en Investigación, en la toma de decisiones respecto de los problemas o dilemas bioéticos que se presenten en la investigación.
- El Comité de Investigación Clínica del Instituto de Corazón de Querétaro S.A de C.V., evaluará al inicio y periódicamente, que los proyectos o protocolos de investigación se apeguen a los principios éticos y a la normatividad vigente aplicable, de conformidad con el reglamento interno del Comité y a las leyes nacionales e internacionales aplicables.
- El Comité de Investigación Clínica del Instituto de Corazón de Querétaro S.A de C.V., emitirá la opinión en su ámbito de competencia, de acuerdo con la naturaleza de las investigaciones propuestas. Para cumplir con lo anterior, los lineamientos y guías éticas institucionales del Comité de Investigación Clínica del Instituto de Corazón de Querétaro S.A de C.V., así como sus Manuales de Procedimientos en Materia de investigación están apegadas a la normatividad vigente.
- El Comité de Investigación Clínica del Instituto de Corazón de Querétaro S.A de C.V., dentro de su ámbito de responsabilidad, tendrá la facultad de aprobar o no, dichos proyectos o protocolos de investigación, que serán sometidos para autorización de la COFEPRIS.
- El Comité de Investigación Clínica del Instituto de Corazón de Querétaro S.A de C.V., estarán encargado de revisar, aprobar y vigilar que los proyectos o protocolos de investigación se realicen conforme a los principios científicos de investigación y ética en la investigación de conformidad con el marco jurídico-sanitario mexicano.
- El Comité de Investigación Clínica del Instituto de Corazón de Querétaro S.A de C.V., se compromete a revisar junto con el titular de la institución o establecimiento que se cubran aquellos daños derivados de la interrupción o suspensión anticipada del tratamiento por causas ajenas al sujeto de investigación.
- El Comité de Investigación Clínica del Instituto de Corazón de Querétaro S.A de C.V., vigilará el cumplimiento puntual de los términos en los que la autorización de una investigación para la salud en seres humanos, haya sido emitida.
- El Comité de Investigación Clínica del Instituto de Corazón de Querétaro S.A de C.V., contribuirá a salvaguardar la dignidad, los derechos, la seguridad y el bienestar de todos los actuales o potenciales participantes en las investigaciones.
- El Comité de Investigación Clínica del Instituto de Corazón de Querétaro S.A de C.V., actuará siempre en interés los participantes en la investigación y de las comunidades involucradas, tomando en consideración la regulación nacional e internacional en materia de ética en la

Reg. COFEPRIS 17CI22014086

investigación

- El Comité de Investigación Clínica del Instituto de Corazón de Querétaro S.A de C.V., procurará que los beneficios y las cargas de la investigación sean distribuidos entre todos los grupos y clases de la sociedad, tomando en cuenta la edad, género, estatus económico, cultura y consideraciones étnicas.
- El Comité de Investigación Clínica del Instituto de Corazón de Querétaro S.A de C.V., proporcionará asesoría a los titulares o responsables de las instituciones, para apoyar la decisión sobre la autorización para el desarrollo de investigadores.
- El Comité de Investigación Clínica del Instituto de Corazón de Querétaro S.A de C.V., auxiliará a los investigadores para la realización óptima de sus estudios, y vigilarán la aplicación de la Ley General de Salud y su Reglamento en Materia de investigación, así como las demás disposiciones aplicables en materia de investigación en salud.

- El Comité de Investigación Clínica del Instituto de Corazón de Querétaro S.A de C.V., emite y comunica al Investigador Principal y a su equipo de trabajo la decisión surgida de la revisión de seguimiento de su estudio, en donde se compromete a indicar cualquier modificación, la suspensión o incluso la revocación de la decisión original del Comité de Investigación Clínica del Instituto de Corazón de Querétaro S.A de C.V., o bien la confirmación de que la decisión es aún válida y vigente. Esto a través de sus informes parciales y anuales.
- El Comité de Investigación Clínica del Instituto de Corazón de Querétaro S.A de C.V., podrá suspender o cancelar la investigación ante la presencia de cualquier efecto adverso que sea impedimento desde el punto de vista ético o técnico para continuar con el estudio.
- El Comité de Investigación Clínica del Instituto de Corazón de Querétaro S.A de C.V., informará puntualmente a las autoridades competentes las conductas que deberán ser sancionadas.

El Investigador Principal deberá informar al Comité de Investigación Clínica del Instituto de Corazón de Querétaro S.A de C.V., y al Comité de Ética en Investigación del Instituto de Corazón de Querétaro S.A de C.V., lo siguiente:

- El informe anual y el informe final son obligatorios.
- En caso de que se le solicite, en la carta de aprobación, un informe trimestral o semestral deberá hacerlo en tiempo y forma.
- El reporte de un EAS dentro de su sitio de estudio, deberá reportarse 14 días después de que el sitio tenga conocimiento de que sucedió. En caso de muerte deberá ser reportado dentro de las 24 horas después de que el sitio tenga conocimiento del Evento Adverso Serio (EAS). En la carta de sometimiento a los comités, deberá mencionar, de acuerdo a su opinión, si el EAS está o no relacionado con el medicamento del estudio. El Investigador deberá dar seguimiento al EAS hasta la resolución del mismo y reportarlo al Comité de Ética y al Comité de Investigación.







Reg. COFEPRIS 17CI22014086

- Los reportes de seguridad que recibe del Patrocinador, SUSARs, deberán reportarse al Comité de Investigación Clínica del Instituto de Corazón de Querétaro S.A de C.V., y al Comité de Ética en Investigación del Instituto de Corazón de Querétaro S.A de C.V., con una periodicidad de 1 a 3 meses como máximo. Los SUSARS se reciben impresos o en disco compacto. En la carta de sometimiento al CEI/CI, deberá mencionar, de acuerdo a su opinión experta, si el SUSAR está o no relacionado con el medicamento del estudio en cuestión.
- Las "fallas de ventana" y el retiro de participantes deberán informarse al Comité de Investigación Clínica del Instituto de Corazón de Querétaro S.A de C.V., y al Comité de Ética en Investigación del Instituto de Corazón de Querétaro S.A de C.V., 14 días después de su detección.
- Las desviaciones, violaciones y problemas inesperados, deberán informarse al Comité de Investigación Clínica del Instituto de Corazón de Querétaro S.A de C.V., y al Comité de Ética en Investigación del Instituto de Corazón de Querétaro S.A de C.V., 14 días después de su detección.
- Las enmiendas al protocolo o al Consentimiento Informado deberán presentarse al Comité de Investigación Clínica del Instituto de Corazón de Querétaro S.A de C.V., y al Comité de Ética en Investigación del Instituto de Corazón de Querétaro S.A de C.V., para su aprobación antes de implementarse. Deberá presentarse una carta mencionando detalladamente en qué consiste la enmienda y los cambios realizados. En caso de que haya cambios al Consentimiento Informado se deberá solicitar al participante la firma del nuevo Consentimiento Informado con los cambios aprobados por el Comité de Investigación Clínica del Instituto de Corazón de Querétaro S.A de C.V., y al Comité de Ética en Investigación del Instituto de Corazón de Querétaro S.A de C.V., y las autoridades correspondientes.
- El Investigador Principal deberá someter al Comité de Investigación Clínica del Instituto de Corazón de Querétaro S.A de C.V., y al Comité de Ética en Investigación del Instituto de Corazón de Querétaro S.A de C.V., todas las nuevas versiones del Manual del Investigador.
- Los cambios de Investigador Principal, sub-Investigador y la integración de un nuevo miembro al equipo de trabajo del sitio, deberá acompañarse de una carta de sometimiento, curriculum del nuevo integrante, credenciales que lo acrediten y carta de BPC. En caso de un cambio del Investigador Principal, deberán hacerse los cambios correspondientes al Consentimiento informado, con la información y los datos del nuevo Investigador.
- Los cambios de domicilio del sitio de estudio, deberán notificarse con una Carta de descripción del nuevo sitio, con todos sus datos, previamente aprobado por el Patrocinador, carta al participante para informar del cambio de domicilio del sitio con mapa del mismo, Consentimiento Informado modificado con todos los datos del sitio, incluyendo dirección, teléfono y celular del Investigador. Convenio Hospitalario con el nuevo sitio de estudio. Deberá informarse a las Autoridades Regulatorias correspondientes antes de realizar el cambio de domicilio.
- Es necesario reportar al Comité de Investigación Clínica del Instituto de Corazón de Querétaro S.A de C.V., y al Comité de Ética en Investigación del Instituto de Corazón de Querétaro S.A de C.V., las Auditorías por parte del Patrocinador e Inspecciones de las Autoridades Regulatorias en el transcurso de 14 días después de que terminen.

Reg. COFEPRIS 17CI22014086

- La aprobación del presente estudio por parte del Comité de Investigación Clínica del Instituto de Corazón de Querétaro S.A de C.V., y al Comité de Ética en Investigación del Instituto de Corazón de Querétaro S.A de C.V., es por un año, el Investigador Principal deberá solicitar la extensión de aprobación 15 días antes de que caduque la anterior con una carta que mencione: fecha de inicio de protocolo, número de participantes enrolados en el estudio, número de participantes activos, número de retiros, los EAS que se presentaron en el sitio y como se resolvieron, los riesgos y/o beneficios para los participantes, tiempo estimado para la finalización del estudio.
- El Comité de Investigación Clínica del Instituto de Corazón de Querétaro S.A de C.V., está en contacto continuo y periódico a través de correo electrónico o teléfono, con el Investigador Principal, el sub-investigador y los coordinadores de todos los sitios ya sean locales o foráneos. Previo acuerdo con el Patrocinador o el CRO, el contacto se establece también, con los Monitores del estudio.
- El Comité de Investigación Clínica del Instituto de Corazón de Querétaro S.A de C.V., se compromete a la supervisión y seguimiento de estudios clínicos, realizando visitas de manera remota revisando con el director del sitio y el Investigador Principal todos los aspectos, tanto de los estudios que se llevan a cabo en el sitio de investigación, como en las instalaciones y equipo necesario para su realización, así como las calificaciones del personal que conforma el equipo de trabajo, así mismo se compromete a conocer el funcionamiento de los sitios y se compromete a reportar de inmediato a las autoridades correspondientes cuando existan violaciones graves a las BPC.

El Comité de Investigación Clínica del Instituto de Corazón de Querétaro S.A de C.V., podrá revocar la aprobación de un estudio si no reciben los reportes del Investigador Principal en tiempo y forma y por incumplimientos graves o persistentes a las normas de BPC.

Nombre	Cargo	Firma
Dr. Mauro Echavarría Pinto	Presidente	
Dr. Salvador León González	Vocal	
Dr. Héctor Francisco Fernández Saldaña	Vocal	
Dr. Juan Villagordoa Mesa	Vocal	
Dr. Juan Pablo Núñez Urcuiza	Vocal	
Danna Verónica Nieves Cabrera	Vocal	

La vigencia de esta carta de aprobación es por un año a partir de su fecha de emisión **INVESTIGACIÓN**

Reg. COFEPRIS 17CI22014086



Querétaro, Qro, A 14 de Junio de 2022

M. en C. Fernando Manuel Guerrero Meza.  
**Investigador Principal**  
Dra. en C. Ana Gabriela Hernandez Puga.  
**Directora**

Facultad de Medicina Universidad Autónoma de Querétaro.  
Calle Clavel no. 200 Col. Prados de la capilla, Querétaro, Qro.  
**PRESENTE**

**PROTOCOLO: Relación entre bisfenol, ftalatos y daño vascular en pacientes adultos mexicanos con cardiopatía coronaria.**

Estimados Dres.:

Por medio de la presente se hace constatar que el Comité de Investigación Clínica del Instituto de Corazón de Querétaro SA de C. bajo los lineamientos de las Buenas Prácticas Clínicas (BPC), la Conferencia Internacional de Armonización (ICH), la Declaración de Helsinki, Código de Núremberg, Informe de Belmont, Ley General de Salud en Materia de Investigación (LGS) y Comisión Federal de Protección contra Riesgos Sanitarios (COFEPRIS), se compromete en mantener la confidencialidad en referencia a la información que resulte de revisiones y dictámenes todo en relación al estudio arriba citado. Firman al calce los miembros del Comité de Investigación Clínica del Instituto de Corazón de Querétaro SA de CV.

NOMBRE	CARGO	FIRMA
Dr. Mauro Echavarría Pinto	Presidente	
Dr. Salvador León González	Vocal	
Dr. Hector Francisco Fernández Saldaña	Vocal	
Dr. Juan Pablo Núñez Urquiza	Vocal	
Dr. Juan Villagordoa Mesa	Vocal	
Danna Verónica Nieves Cabrera	Vocal	

Reg. COFEPRIS 17CI22014086

\*La vigencia de esta carta de aprobación es por un año a partir de su fecha de emisión. **INVESTIGACIÓN**



M. en C. Fernando Manuel Guerrero Meza.

**Investigador Principal**

Dra. en C. Ana Gabriela Hernández Puga.

**Directora**

Facultad de Medicina Universidad Autónoma de Querétaro.

Calle Clavel no. 200 Col. Prados de la capilla, Querétaro, Qro.

PRESENTE

**PROCOLO: Relación entre bisfenol, ftalatos y daño vascular en pacientes adultos mexicanos con cardiopatía coronaria.**

Estimados Dres.:

Por medio de la presente se hace constar que el Comité de Investigación Clínica del Instituto de Corazón de Querétaro SA de C, bajo los lineamientos de las Buenas Prácticas Clínicas (BPC), la Conferencia Internacional de Armonización (ICH), la Declaración de Helsinki, Código de Nüremberg, Informe de Belmont, Ley General de Salud en Materia de Investigación (LGS) y Comisión Federal de Protección contra Riesgos Sanitarios (COFEPRIS), no tienen conflicto de interés en referencia a revisiones y dictámenes del protocolo arriba citado.

NOMBRE	CARGO	FIRMA
Dr. Mauro Echavarría Pinto	Presidente	
Dr. Salvador León González	Vocal	
Dr. Hector Francisco Fernández Saldaña	Vocal	
Dr. Juan Pablo Núñez Urquiza	Vocal	
Dr. Juan Villagordoa Mesa	Vocal	
Danna Verónica Nieves Cabrera	Vocal	

Reg. COFEPRIS 17CI22014086

\*La vigencia de esta carta de aprobación es por un año a partir de su fecha de emisión. INVESTIGACIÓN



UNIVERSIDAD AUTÓNOMA DE QUERÉTARO  
**FACULTAD DE MEDICINA**



Facultad de Medicina a 12 de mayo del 2022

**Fernando Manuel Guerrero Meza**

**Presente**

Por medio de la presente le hacemos llegar las observaciones y recomendaciones al protocolo de Tesis:

Relación entre bisfenol, ftalatos y daño vascular en pacientes adultos mexicanos con cardiopatía coronaria.

Que ha turnado a este Comité de Bioética:

Es estudio se llevará a cabo con pacientes con diagnóstico previo de estado de salud o de estenosis coronaria o de angina de pecho, que han estado con vigilancia médica en el Instituto del Corazón del Hospital H+.

Por reglamento y norma el Protocolo correspondiente tiene que ser aprobado por el Comité de Investigación y el Comité de Ética del Hospital sede.

Con base en lo anterior el dictamen Correspondiente es de:

No es atribución de este Comité de Bioética de la Facultad de Medicina emitir dictamen a protocolo o trabajo de investigación hospitalario.

**"EDUCO EN LA VERDAD Y EN EL HONOR"**

**"POR LA VIDA Y LA SALUD"**

**Dr. Carlos Francisco Sosa Ferreyra**  
Presidente del Comité de Bioética  
Facultad de Medicina

**Dra. Claudia Verónica Cabeza Cabrera**  
Secretaria del Comité de Bioética  
Facultad de Medicina



## **Anexo 2 Consentimiento informado**



### **Relación entre bisfenol, ftalatos y el daño vascular en pacientes adultos mexicanos con cardiopatía coronaria**

#### **Información del centro de Investigación.**

Nombre: Centro de Investigación en Biotecnología Aplicada de la Facultad de Medicina de la Universidad Autónoma de Querétaro.

Contacto: 4421921200 extensión 62541

#### **Información del investigador Principal.**

Nombre: Fernando Manuel Guerrero Meza.

Tel. 833.341 2010.

E-mail: fguerrero421@alumnos.uaq.mx

#### **Información del Comité de Ética en Investigación.**

Nombre: Comité de Bioética de la Facultad de Medicina de la Universidad Autónoma de Querétaro.

Contacto: Dr. Carlos Francisco Sosa Ferreyra.

#### **Introducción.**

La Universidad Autónoma de Querétaro es la encargada de este proyecto. Antes de aceptar participar en este estudio de investigación, es importante que usted lea y comprenda este documento. En él se describe el propósito, los procedimientos, beneficios, riesgos, molestias y cuidados relacionados a este estudio. También se describe su derecho a retirarse en cualquier momento. Si decide participar, recibirá un original de este documento para que lo conserve.

A lo largo del estudio este documento puede ser actualizado por cambios en el contenido del mismo, lo cual requerirá que se revise nuevamente con usted.

Lo invitamos a participar voluntariamente en un estudio de investigación que busca determinar la relación entre la presencia de los compuestos químicos bisfenol A (BPA), mono 2-(etilhexil) ftalato (MEHP) y sus metabolitos en relación con el daño vascular. Una investigación experimental es aquella en la que el ser humano es el participante y su propósito es realizar aportaciones científicas y tecnológicas para obtener nuevos conocimientos en materia de salud.

Para el estudio se le solicitarán una muestra de sangre y una de orina donde se estudiarán los compuestos químicos BPA y MEHP

### **¿Para qué se realiza este estudio?**

La principal razón para que sea parte de este estudio es ayudar a responder la siguiente pregunta de investigación:

Existe relación entre los compuestos químicos BPA y MEHP en el desarrollo de daño vascular en pacientes adultos.

¿Cuáles son los requisitos para participar en este estudio?

- Los requisitos para ser parte del estudio son:
- Tener al menos 40 años.
- Haber sido diagnosticado con síndrome coronario agudo o crónico.

Usted no puede ser parte de este estudio si:

- Tiene enfermedades autoinmunes (lupus eritematoso, enfermedad de Sjögren, enfermedad de Addison, enfermedad de Hashimoto, esclerosis múltiple) y/o enfermedades cancerígenas en estado de metástasis (siendo una excepción el estar en remisión mayor a 5 años, el cáncer de piel o de próstata).
- Tener un diagnóstico de insuficiencia hepática y/o renal previo al estudio.
- Usted ha tenido alguna cirugía 60 días previos a la selección para el estudio.
- Usted está embarazada o amamantando.

### **Información general relacionada con la toma de muestra.**

Durante el estudio se tomarán una muestra de sangre y de orina. Los procedimientos para la toma de muestras se explican los apartados de muestra de sangre y muestra

de orina. Las muestras se identificarán por su número de participante del estudio y no por su nombre.

El análisis de su(s) muestra(s) puede contribuir en la creación de evidencia científica para la regulación y control de los químicos disruptores en la población mexicana. No existe un beneficio económico por parte de los patrocinadores ni hacia los participantes del estudio, el único objetivo de la investigación es en el crecimiento del conocimiento científico.

Todas las muestras recolectadas de los participantes del estudio serán neutralizadas y desechadas posterior a su uso en los estudios.

### **Muestra de sangre.**

La muestra será tomada del catéter para la técnica angiográfica o en su caso por medio de punción de una vena periférica.

Para la mayoría de las personas las punciones con aguja para las tomas de sangre no causan problemas adversos. Sin embargo, algunas veces pueden causar sangrado, moretones, malestar, infecciones y/o dolor en donde se realizó la punción.

### **Investigación de biomarcadores.**

La muestra de sangre se utilizará para determinar la concentración de biomarcadores de daño endotelial (VCAM 1 y micropartículas endoteliales) y biomoléculas de interés en el desarrollo de enfermedades cardiovasculares como la aterosclerosis. Ejemplo de ellas son los triglicéridos, la apolipoproteína B100, colesterol de baja densidad (LDL) y el colesterol de alta densidad (HDL).

Además, se recolectará sangre para estudiar su ADN. El ADN es el material genético presente en las células de su cuerpo. Contiene las instrucciones moleculares las funciones del organismo. Esta información puede ayudarnos a entender como los compuestos químicos como el BPA y MEHP se relacionan con el daño al cuerpo humano.

Las muestras pueden almacenarse hasta por 15 años y utilizarse para investigaciones posteriores.

### **Muestra de orina.**

Se procederá a recolectar una muestra de orina cuyo objetivo es la cuantificación de la concentración de los compuestos químicos disruptores BPA, MEHP y las partículas que de ellos deriven.

La toma de muestra no con lleva ningún riesgo actual o futuro para el paciente y se realizará de acuerdo a las instrucciones siguientes.

## **Técnica del chorro medio**

Mujeres:

- Lavar las manos con agua y jabón y secar con una toalla limpia.
- Separar los labios mayores y menores manteniéndolos separados en todo momento hasta que se haya recolectado la orina.
- Lavar con espuma de jabón el área de la vulva pasándola de delante hacia atrás. Enjuagar posteriormente con agua sin dejar rastros de espuma ni jabón.
- Se solicitará se deseche el primer chorro de la orina y sin interrumpir la micción, recoger el resto de la orina en el recipiente estéril.
- Procurar que la abertura del frasco no toque piernas, vulva o la ropa.

Hombres:

- Lavado de manos con agua y jabón y secar con una toalla limpia.
- Retraer completamente el prepucio, manteniéndolo así hasta que se haya recolectado la muestra de orina.
- Limpiar el glande con agua y jabón o en su caso una toallita antiséptica, enjuagar bien con agua.
- Se solicitará se deseche el primer chorro de la orina y sin interrumpir la micción, recoger el resto de la orina en el recipiente estéril.
- Llenar aproximadamente poco más de la mitad del frasco y cerrar bien, mantener en refrigeración hasta la entrega de la muestra al médico investigador.

### **¿A quién contactar tengo alguna duda acerca del estudio?**

En caso de alguna duda acerca del estudio o del consentimiento informado favor de dirigirse al investigador principal indicado al inicio de este documento.

### **¿Hay algún beneficio posible?**

El estudio presente es dirigido por la Universidad Autónoma de Querétaro, su objetivo es de interés académico y científico sin ánimos de lucro, por lo cual no existe ningún pago, reembolso ni compensación para los participantes del mismo.

### **¿Se puede suspender mi participación en el estudio?**

Su participación en el estudio es voluntaria, esto quiere decir que usted puede rehusarse a participar en el estudio o que su información clínica sea retirada del mismo sin ninguna penalidad o disgusto por parte de los investigadores.

### **Confidencialidad.**

La información en este documento de consentimiento informado tiene el propósito de explicarle la importancia de participar en este estudio enfatizando que toda información obtenida será manejada de manera totalmente confidencial por el investigador principal y se resguardará en bases de datos de acceso limitado.

De igual forma toda información nueva, creada y/o recolectada a partir de este estudio será tratada y resguardada de forma confidencial tomando medidas adecuadas para que su información no sea usada de forma mal intencionada por personas ajenas al estudio. Sin embargo, estos riesgos no pueden ser eliminados.

### **Declaración de privacidad de datos.**

A continuación, se describen las transmisiones y usos de su información personal si decide participar en el estudio.

- Se utilizará su expediente clínico y la información creada o recolectada a partir del estudio para conducir el mismo.
- Los datos recolectados no incluyen su nombre, dirección u otra información que lo identifique directamente, entendiéndose así que la información es anónima.
- Los datos del estudio que no lo identifican pueden publicarse en revistas médicas o compartirse y exponerse en foros y congresos de investigación.
- Su información médica y datos del estudio podrían mantenerse y procesarse en computadoras.

Usted podrá ejercer sus derechos de Acceso, Rectificación, Cancelación u Oposición (derechos ARCO) a la utilización y transmisión de su información, solicitándolo por escrito por escrito a la dirección del centro de investigación anteriormente descrito

al inicio de este documento y recibiendo por escrito una respuesta por parte del investigador principal.

Al firmar el Documento de Consentimiento informado usted autoriza el tratamiento de su información e información personal sensible de acuerdo con lo descrito en la presente Declaración de Privacidad de Datos.

### **Definición de términos y casos para la página de firmas.**

Testigos:

Son las personas mayores de edad con capacidad de ejercicio de derechos y sin impedimento legal que han presenciado y confirman el presente documento ha sido explicado al participante y este ha entendido, aceptado y otorgado su consentimiento para participar voluntariamente mediante su firma. Los testigos pueden ser cualquier persona.

Representante legal.

Es aquella persona que está facultada para actuar en nombre y representación de otra persona física, en el caso que el participante se encuentre incapacitado física o mentalmente para dar su consentimiento.

La representación legal puede ser por un familiar del participante o una persona sin vínculo de dicha naturaleza siendo mayor de edad y tenga la representación legal sobre el participante demostrándola con la documentación apropiada.

Se requerirá de una identificación oficial, deberá contar con fotografía y podrá ser credencial de elector, Licencia de conducir, matrícula consular, pasaporte, cartilla del servicio militar nacional, certificado de estudios expedido por la SEP, título o cédula profesional, credencial escolar o universitaria emitida por una institución pública con reconocimiento oficial. El investigador tomará el nombre y el número de la identificación oficial del representante legal y lo documentará en el expediente del participante.

### **Página de firmas.**

Para participar en este estudio y autorizar el uso y divulgación de su información personal de salud, usted o su representante legal deben formar y fechar la siguiente página.

En caso de no ser requerida la firma del representante legal, los espacios “Nombre del representante legal y relación con el participante” y “Firma del representante legal”, permanecerán en blanco.

Al firmar dicha página, está confirmando lo siguiente:

- VIII. Ha leído toda la información de este Documento de Consentimiento Informado, y ha tenido tiempo para reflexionar sobre el mismo.
- IX. Todas sus preguntas han sido contestadas a su satisfacción.
- X. Usted está de acuerdo con voluntariamente participar en este estudio de Investigación, en proporcionar la información necesaria al investigador.
- XI. Usted puede optar libremente a negar su información en todo momento.
- XII. Usted permite que el médico del estudio y la Universidad Autónoma de Querétaro use y revele su información personal de salud y clínica como se describe en este documento.
- XIII. Usted ha recibido un original de este Documento de Consentimiento Informado para conservarlo.

Por todo lo anterior declaro que **ACEPTO PARTICIPAR VOLUNTARIAMENTE** en el proceso de investigación:

\_\_\_\_\_  
(Nombre del participante).

\_\_\_\_\_  
(Firma del participante).

\_\_\_\_\_  
Fecha de registro.

\_\_\_\_\_  
(Nombre de la persona que realiza la discusión del Documento de Consentimiento Información).

\_\_\_\_\_  
(Firma de la persona que realiza la discusión del Documento de Consentimiento e Información).

\_\_\_\_\_  
Fecha de registro.

Testigos:

\_\_\_\_\_  
(Nombre completo del testigo 1 y su firma).

---

Parentesco.

---

Fecha de registro.

---

(Nombre completo del testigo 2 y su firma)

---

Parentesco.

---

Fecha de registro.