



USAC
TRICENTENARIA
Universidad de San Carlos de Guatemala



**Dirección General
de Investigación**
Universidad de San Carlos de Guatemala

Informe final de Proyecto de Investigación

DIGI-PUI-004

Informe final de proyecto de investigación

Universidad de San Carlos de Guatemala

Dirección General de Investigación

Programa Universitario de Investigación Interdisciplinaria en Salud -PUIIS-

Variantes en los genes APOB y APOE y otros factores predisponentes a dislipidemias y riesgo de enfermedad cardiovascular prematura

Unidad avaladora: Facultad de Ciencias Médicas

partida presupuestaria 4.8.63.1.98

Nombre del coordinador: Dorian Edilzar Ramírez Flores

Guatemala, 27 de febrero de 2026



Informe final de Proyecto de Investigación

Autoridades de la Dirección General de Investigación

Dra. Alice Patricia Burgos Paniagua
Directora General de Investigación

MA. Sucely Orozco de Morales
Coordinadora del Programa Universitario de Investigación

Autores

Coordinador del proyecto: Dorian Edilzar Ramírez Flores, No. de Registro de personal, 20040345
Investigadora: Claudia Lorena Carranza Meléndez, No. de Registro de Personal, 20020184
Investigadora: Magda Francisca Velásquez Tohom, No. de Registro de Personal, 14937
Investigadora: Nely Mariela Marroquín de Paz, No. de Registro de Personal, 20121085
Investigadora: Aída Guadalupe Barrera Pérez, No. de Registro de Personal, 20030843

Auxiliar de investigación II: Ana Sofía Isabel Sosa Muñoz, No. de Registro de Personal, 20250742
Auxiliar de investigación II: Byron Estuardo Samayoa Muralles, No. de Registro de Personal, 20250737
Colaborador: Walter Antonio Mazariegos Samayoa, UNICAR
Colaborador: Juan Carlos Espinal Irías, UNICAR
Colaboradora: Elena Isabel Lemus López, estudiante de medicina con cierre de pensum

El contenido de este informe de investigación es responsabilidad exclusiva de sus autores.

Esta investigación fue cofinanciada con recursos del Fondo de Investigación de la DIGI de la Universidad de San Carlos de Guatemala a través de la partida presupuestaria número: 4.8.63.1.98 en el Programa Universitario de Investigación Interdisciplinaria en Salud, PUIIS.

Los autores son responsables del contenido, de las condiciones éticas y legales de la investigación desarrollada.

Este informe está licenciado bajo una Licencia *Creative Commons* Atribución-No Comercial-Compartir Igual 4.0 Internacional (CC BY-NC-SA 4.0).

Puede copiarse, distribuirse y adaptarse con la condición de dar crédito a los autores, no usarlo con fines comerciales y compartir cualquier obra derivada bajo la misma licencia.

Para más información, visite: <https://creativecommons.org/licenses/by-nc-sa/4.0/deed.es>.



Informe final de Proyecto de Investigación

Índice general

Contenido

Índice general	1
Índice de tablas	3
Índice de figuras	4
Resumen	5
Abstract	6
1. Introducción	7
2. Contexto de la investigación	9
3. Revisión de literatura	10
4. Planteamiento del problema	17
5. Objetivos	19
6. Hipótesis (si aplica)	19
7. Método	19
7.1. Tipo de investigación.	19
7.2. Enfoque y alcance de la investigación.	19
7.3. Diseño de la investigación	19
7.4. Población, muestra y muestreo	20
7.5. Técnicas	20
7.6. Resumen de las variables o unidades de análisis	24
7.7. Procesamiento y análisis de la información	26
8. Aspectos éticos y legales	27
9. Resultados y discusión	28
10. Propiedad intelectual	55
11. Beneficiarios directos e indirectos	55
12. Estrategia de divulgación y difusión de los resultados	57
13. Contribución a las Prioridades Nacionales de Desarrollo (PND)	57
14. Otras contribuciones del proyecto al desarrollo	58
15. Vinculación	58
16. Conclusiones	59



Informe final de Proyecto de Investigación

17. Recomendaciones	60
Referencias.....	61
Apéndice.....	70



Informe final de Proyecto de Investigación

Índice de tablas

Tabla 1. Objetivos, variable, instrumentos y unidad de medida o cualificación	24
Tabla 2. Datos demográficos de pacientes con sospecha de HF y ECV	30
Tabla 3. Diagnóstico referido por el paciente y anotado en el expediente	33
Tabla 4. Resultados genéticos de Variantes en los genes APOE y APOB	36
Tabla 5. Comparación de frecuencias de las variantes en APOE en distintas poblaciones	40
Tabla 6. Equilibrio de Hardy-Weinberg para la variante Arg3500Gln ApoB	41
Tabla 7. Comparación de la mutación en el gen APOB en distintas poblaciones	41
Tabla 8. Beneficiarios directos e indirectos de la investigación	55
Tabla 9. Actividades de divulgación realizadas o por realizar	57
Tabla A1. Secuencia de primers para variantes del gen APOE	82
Tabla A2. Preparación del mastermix para PCR del gen APOE	82
Tabla A3. Condiciones de amplificación de ApoE	82
Tabla A4. Reactivos para la digestión	82
Tabla A5: Interpretación de resultados ApoE	83
Tabla A6. Secuencia de primers y tamaño del producto de PCR esperado	83
Tabla A7. Preparación de master mix para variante del gen APOB	83
Tabla A8. Condiciones de amplificación de ApoB	83
Tabla A9. Preparación de reactivos para la digestión	84
Tabla A10: interpretación de variante APOB	84



Informe final de Proyecto de Investigación

Índice de figuras

Figura 1. Edad de los pacientes con ECVp y sospecha clínica de dislipidemias	29
Figura 2. Índice de masa corporal de los pacientes	32
Figura 3. Árbol genealógico del paciente 54, heterocigoto para la variante APOB Arg3500Gln	42
Figura 4. Árbol genealógico del paciente 41, heterocigoto para la variante APOB Arg3500Gln y Genotipo E3/E4 del gen APOE	43
Figura 5. Árbol genealógico del paciente 26, Genotipo E3/E4 del gen APOE	44
Figura 6. Árbol genealógico del paciente 14, heterocigoto para la variante APOB Arg3500Gln y Genotipo E3/E4 del gen APOE	45
Figura 7. Árbol genealógico del paciente 70, heterocigoto para la variante APOB Arg3500Gln y Genotipo E4/E4 del gen APOE	46
Figura 8. Árbol genealógico del paciente 30, Genotipo E3/E4 del gen APOE	47
Figura 9. Árbol genealógico del paciente 66, Genotipo E3/E4 del gen APOE	48
Figura 10. Árbol genealógico de Paciente 15, Genotipo E3/E4 del gen APOE	49
Figura 11. Árbol genealógico del paciente 6, Genotipo E2/E2del gen APOE	50
Figura 12. Árbol genealógico del paciente 58, homocigoto para la variante APOB Arg3500Gln	51
Figura 13. Árbol genealógico del paciente 47, Genotipo E3/E4 del gen APOE	52
Figura 14. Árbol genealógico del paciente 57, Genotipo E3/E4 del gen APOE	53
Figura 15. Árbol genealógico del paciente 63, Genotipo E3/E4 del gen APOE	54
Figura A1. Amplificación en gen APOB por PCR de punto final	85
Figura A2. Resultado de la variante Arg3500Gln en gen APOB por digestión con enzimas	86
Figura A3. Resultado de la variante Arg3500Gln den gen APOB por digestión con enzimas	87
Figura A4. Amplificación del gen APOE por PCR de punto final	88
Figura A5. Amplificación del gen APOE por PCR de punto final	89
Figura A6. Resultado de las variantes en gen APOE por digestión con enzimas de restricción	89
Figura A7. Resultado de las variantes en gen APOE por digestión con enzimas	90
Figura A8. Resultado de las variantes en gen APOE por digestión con enzimas de restricción	91
Figura A9. Resultado de las variantes en gen APOE por digestión con enzimas de restricción	92
Figura A10. Resultado de las variantes en gen APOE por digestión con enzimas de restricción	93



Informe final de Proyecto de Investigación

Resumen

Las variantes E2, E3 y E4 en el gen APOE y la variante Arg3527Gln en el gen APOB producen dislipidemias de origen genético, que predisponen a enfermedad cardiovascular prematura. Se investigó la presencia de estas variantes en 71 pacientes por medio de dos pruebas de PCR alelo específicas. En las variantes del gen APOE, el genotipo E3/E3 se encontró en 53 pacientes (75%), el genotipo E3/E4 en 13 (18%), el genotipo E4/E4 en 4 (5.6%) y el genotipo E2/E2 en 1 (1.4%). Estas frecuencias no difieren de los resultados reportados en otros países. En la variante Arg3500Gln del gen APOB se encontraron 10 (14%) pacientes heterocigotos y 1 homocigoto (1.4%). Esta frecuencia es alta en comparación con lo reportado en otros países. La única población que presentó frecuencias similares es la Amish en Estados Unidos. Estos hallazgos pueden tener una explicación multifactorial: metodológica, biológica y poblacional. Además de que la muestra seleccionada de pacientes ya tiene una probabilidad mayor de portar esta variante que la población general, también es plausible un evento fundador debido a la convergencia de poblaciones mayas, europeas y mestizas, lo que haría que la población guatemalteca sea única desde el punto de vista genético. Conocer la presencia de estas variantes permitirá al cardiólogo visualizar un perfil epidemiológico genético actualizado para elegir el tratamiento adecuado y prevenir eventos cardiovasculares prematuros en el paciente y en sus familiares. Además, este estudio aporta información importante sobre la caracterización genética de las dislipidemias en Guatemala.

Palabras clave

Apo-B, Apo-E, dislipidemias, enfermedades cardiovasculares, epidemiología molecular



Informe final de Proyecto de Investigación

Abstract

The E2, E3, and E4 variants in the APOE gene and the Arg3527Gln variant in the APOB gene cause genetic dyslipidemia, a condition that is a risk factor for the development of premature cardiovascular disease. This study tested the presence of these variants in 71 patients. Two allele-specific PCR tests were performed to detect the variants. The frequencies found in the APOE gene variants were as follows: the E3/E3 genotype was found in 53 (75%) patients, genotype E3/E4 in 13 (18%), genotype E4/E4 in 4 (5.6%), and genotype E2/E2 in 1 (1.4%). These frequencies do not differ from findings reported in other countries. In the Arg3500Gln variant of the APOB gene, 10 (14%) heterozygotes and 1 (1.4%) homozygous patients were found. This is high compared to frequencies reported in other countries. The only population that presented similar frequencies is the Amish in the United States. These findings may have a multifactorial explanation: methodological, biological, and population-related. In addition to the selected patient sample already having a higher probability of carrying this variant than the general population, a founder event is also plausible due to the convergence of Mayan, European, and mestizo populations, which would make the Guatemalan population genetically unique. Knowledge of the presence of these variants will allow cardiologists to treat patients appropriately to prevent premature cardiovascular events in both the patient and their family members. Furthermore, this study provides relevant information on the genetic characterization of dyslipidemias in Guatemala.

Keywords

Apo-B, Apo-E, Dyslipidemias, Cardiovascular Diseases, Molecular Epidemiology



Informe final de Proyecto de Investigación

1. Introducción

Las enfermedades cardiovasculares prematuras se presentan en mujeres menores de 65 u hombres menores de 55 años (Lababidi et al., 2023). Entre las principales causas se incluyen mutaciones en distintos genes relacionados con el metabolismo de lípidos. A las enfermedades producidas por alteración en el metabolismo de lípidos, se las conoce como dislipidemias.

Se ha realizado una gran variedad de estudios que evidencian el aumento de enfermedades cardiovasculares debido a mutaciones en genes. Cada vez aumenta más la importancia de la realización del diagnóstico genético de dislipidemias (Gerdes et al., 2000; Medeiros et al., 2016; Stengård et al., 1998).

Uno de los estudios más importantes, es el estudio Framingham, en el que inicialmente se estudiaron 2,302 casos con antecedentes familiares de enfermedad cardiovascular prematura, es decir que el padre tuvo un evento antes de los 55 años o la madre antes de los 65. Después de un seguimiento de 8 años, se comprobó que la presencia de un evento cardiovascular incrementó en un 75% cuando la herencia era paterna y en un 60% cuando la herencia era materna (Kolber & Scrimshaw, 2014; Pencina et al., 2009).

Las dislipidemias primarias ocurren debido a mutaciones en genes. Una de las dislipidemias que se ha estudiado más a fondo, es la hipercolesterolemia familiar. En esta se afectan principalmente tres genes: APOB, APOE, LDLR y PCSK9. Como consecuencia de estas mutaciones, los individuos tienen concentraciones altas de colesterol en sangre.

Los genes APOB y APOE tienen un papel crucial en el desarrollo de dislipidemias y, por lo tanto, en la aparición de enfermedades cardiovasculares prematuras. La variante Arg3527Gln en el gen APOB es un factor predisponente para hipercolesterolemia familiar; la presencia de esta variante produce niveles aumentados de colesterol total. En el gen APOE, se han estudiado tres alelos importantes: E2, E3 y E4. El alelo E3 es el genotipo silvestre, por el contrario, el alelo E2 se ha asociado a hiperlipoproteinemia tipo III y, por lo tanto, a niveles aumentados de colesterol o triglicéridos. La variante E4 está asociada con niveles elevados de colesterol y aterosclerosis (Eichner et al., 2002).



Informe final de Proyecto de Investigación

El proyecto MONICA (patrocinado por la OMS), determinó que cuando los pacientes presentaron el alelo E4 en el gen APOE, la frecuencia relativa de enfermedad coronaria del corazón aumentó en 0.01 y la mortalidad a 24.5 por 100,000 personas (Stengård et al., 1998). En otro estudio de cohorte de hipercolesterolemia familiar realizado en Portugal, se encontraron 33 variantes en el gen APOB asociados a niveles de colesterol elevados (Medeiros et al., 2016).

Las personas con ECV prematura que viven en países pobres, están doblemente afectadas debido a la carga de gasto de bolsillo para la compra de sus medicamentos y por la carencia de oportunidades diagnósticas basadas en pruebas moleculares (Lababidi et al., 2023).

El objetivo de este estudio fue determinar la presencia de las variantes E2, E3 y E4 en el gen APOE y la variante Arg3527Gln en el gen APOB; y otros factores predisponentes a dislipidemias y riesgo de enfermedad cardiovascular prematura en pacientes tratados en una unidad de cuidado cardiovascular.

Esta investigación constituyó el primer estudio en Guatemala sobre las variantes de los genes APOE y APOB. Los resultados obtenidos podrán ser usados por el personal médico de UNICAR durante el manejo clínico de los pacientes, junto con medidas de prevención secundaria y terciaria. Por otra parte, el conocimiento de la distribución proporcional de las variantes de los genes APOE y APOB podrá ser usado para el fortalecimiento de las funciones de diagnóstico, tratamiento y prevención del sistema de salud, lo que podrá beneficiar indirectamente a la población, actual y futura, con riesgo de dislipidemia congénita, enfermedad cardíaca o evento cardiovascular prematuro.



Informe final de Proyecto de Investigación

2. Contexto de la investigación

Esta investigación incluyó a pacientes adultos (mujeres < 65 años y hombres < 55 años) con sospecha clínica de dislipidemia de origen congénito y pacientes con antecedente de evento cardiovascular prematuro. Se invitó a participar a pacientes de diferentes partes del país, que acudan a la Unidad de Cirugía Cardiovascular de Guatemala (UNICAR) de agosto a octubre de 2025, el estudio incluyó a pacientes de diferentes orígenes geográficos, culturales y sociales del país. Ésta es una institución semiautónoma, no lucrativa, que forma parte de la red hospitalaria del país, que atiende personas con escasos recursos con enfermedades del corazón, a través de servicios especializados de diagnóstico y tratamiento médico y quirúrgico, que busca recuperar la salud, mejorar calidad de vida y la reincorporación de los usuarios a su medio social y económico. Por otra parte, el laboratorio privado en el que se procesaron las muestras sanguíneas para identificar las variantes de los genes, cuenta con la debida licencia sanitaria y la tecnología necesaria y a través de una carta de entendimiento con la Facultad, acuerdan realizar investigación sobre prioridades nacionales.

UNICAR atiende a más de 20 mil pacientes en la consulta externa y realiza más de 4 mil cirugías al año. La mayor proporción de pacientes residen en el área metropolitana y departamentos vecinos. Por comunidad sociolingüística, en su mayoría habla español, sin embargo, una parte importante de pacientes habla Kaqchikel, K'iche' y otros idiomas nativos. El centro cuenta con consulta externa, encamamiento, quirófano, intensivo, nutrición para adultos y para niños, así como control de infecciones, comité de terapéutica y comité de ética.

Por su parte, las funciones sustantivas de la Facultad de Ciencias Médicas, de la USAC, son investigación, docencia y extensión. Las investigaciones de la Facultad se basan en las prioridades institucionales y nacionales, que responden a las necesidades de la población guatemalteca y el sistema de salud. Entre estas prioridades, se encuentran las enfermedades no transmisibles. Una estrategia importante para el avance en el conocimiento científico relacionado con la salud es la colaboración interinstitucional.



Informe final de Proyecto de Investigación

3. Revisión de literatura

Generalidades de las enfermedades cardiovasculares

El grupo de enfermedades cardiovasculares constituye la primera causa de muerte en el mundo. De acuerdo con la OMS, hay 17,9 millones de muertes anuales por esta causa (World Health Organization (WHO), 2024). Las enfermedades cardiovasculares son un grupo de afecciones del corazón y vasos sanguíneos que incluye enfermedad coronaria, enfermedades cerebrovasculares, enfermedad reumática del corazón, entre otras. La mayoría de las muertes por este tipo de enfermedades se dan por infartos cardíacos y accidente cerebrovascular. Además, se ha reportado que 1/3 de las muertes que ocurren son prematuras en personas por debajo de los 70 años (World Health Organization (WHO), 2024).

Las enfermedades cardiovasculares, pueden estar asociadas a distintos factores de riesgo como la presión sistólica alta, factores relacionados con la dieta, niveles altos de colesterol LDL, contaminación del aire, tabaco, índice de masa corporal elevado, niveles de glucosa, disfunción del riñón y baja actividad física, entre otros factores (Roth et al., 2020; World Health Organization (WHO), 2024).

Según la carta Europa para la salud del corazón, los factores de riesgo para enfermedades cardiovasculares se pueden agrupar en cuatro categorías:

- Factores relacionados con la conducta y modificables: condiciones de vida, educación, bajos ingresos y condiciones laborales.
- Factores relativos al estilo de vida: consumo de tabaco, dieta no balanceada, consumo de alcohol y vida sedentaria.
- Factores biológicos: presión sistólica elevada, niveles de glucosa elevada, niveles de lípidos elevados y exceso de peso.
- Factores no modificables: sexo, edad, etnia y genética (Bays et al., 2021; Gíria JAA, 2007; Roth et al., 2020; Soares, 2023).



Informe final de Proyecto de Investigación

La enfermedad prematura cardiovascular está definida como la ocurrencia de la primera manifestación clínica en mujeres menores de 65 años y hombres menores de 55 años. Estas enfermedades pueden ocurrir en adultos jóvenes (menores de 45 años) y poseen a largo tiempo mal pronóstico, de 4 a 10% desarrollan infarto al miocardio a edades tempranas (Hasani et al., 2023; Michos & Choi, 2019; Sharma et al., 2022). Según la OMS, los países de ingresos bajos y medios tienen una tasa más alta de enfermedades cardiovasculares prematuras que los países desarrollados (World Health Organization (WHO), 2024).

Según un meta-análisis realizado la estimación de mortalidad por enfermedad prematura cardiovascular es de 17 por 100,000 habitantes (Hasani et al., 2023).

Dislipidemias

Los lípidos incluyendo grasa, esteroides, fosfolípidos, triglicéridos y colesterol son componentes importantes de los tejidos y órganos. Estos son transportados en la sangre por medio de lipoproteínas, excepto por el colesterol, el cual es transportado por partículas de HDL. Las otras proteínas que transportan el colesterol son aterogénicas. Las lipoproteínas aterogénicas pueden quedar atrapadas en el espacio subendotelial, sufrir oxidación y, por lo tanto, producir la formación de una placa aterosclerótica. El agrandamiento de esta placa produce estrechamiento de la arteria y puede ocasionar un infarto al miocardio o un accidente cerebrovascular (Bays et al., 2021).

Según Centro de Control de Enfermedades de EUA, entre 2015 y 2016 más del 12% de los adultos mayores de 20 años tienen concentraciones de colesterol arriba de 240 mg/dl. El número de adultos en EUA de 20 años o más con concentraciones de colesterol total arriba de 200 mg/dl es de aproximadamente 95 millones (Centers for Disease Control, 2020; Tsao et al., 2023).

Las dislipidemias son una de las condiciones crónicas más comunes, con concentraciones anormales de colesterol, triglicéridos o ambos, involucrando concentraciones anormales de distintas lipoproteínas. La presencia de dislipidemias produce un aumento del riesgo de enfermedades cardiovasculares ateroscleróticas (Berberich & Hegele, 2022).

Informe final de Proyecto de Investigación

La alteración de las concentraciones de lípidos puede deberse a factores genéticos predisponentes y factores relacionados con los estilos de vida; ambos tipos de factores pueden llevar a aterosclerosis y sus complicaciones (Berberich & Hegele, 2022; Nikos et al, 2024).

Las dislipidemias se pueden clasificar en dos tipos:

- Dislipidemias primarias: estas son de tipo hereditario y son causadas por mutaciones en genes que afectan el metabolismo de lípidos.
- Dislipidemias secundarias: son adquiridas y causadas por factores relacionados con los estilos de vida y otras condiciones médicas (Berberich & Hegele, 2022; Nikos et al, 2024).

Dislipidemias primarias

Las dislipidemias primarias pueden heredarse de forma autosómica dominante, recesiva o ligada al cromosoma X, por ejemplo, hipertrigliceridemia familiar, hipercolesterolemia familiar, hiperlipidemia familiar combinada, desbetalipoproteinemia familiar, entre otras (Berberich & Hegele, 2022; Nikos Pappan, 2024).

La prevalencia de la hipercolesterolemia familiar va desde 1:500 hasta 1:250 en la mayoría de las poblaciones, pero en algunos grupos étnicos como africanos, franceses, canadienses y libaneses, puede tener una prevalencia tan alta como 1: 67 (Tokgozoglul & Kayikcioglul, 2021).

La prevalencia de hipertrigliceridemia familiar es de 1:500 en la población general, sin embargo, también se ha detectado que puede ser más alta en poblaciones como los hispanos y americanos nativos (Nikos Pappan, 2024).

La prevalencia de hiperlipidemia familiar combinada es de 1:200 para la población general y la de desbetalipoproteinemia familiar tiene una prevalencia de 1:10,000 (Nikos Pappan, 2024).

Informe final de Proyecto de Investigación

Genes que producen Lipoproteínas

Gen APOB

El gen APOB produce la lipoproteína ApoB, que consiste en 4535 aminoácidos, y juega un papel clave mediando la interacción con los receptores LDLR, permitiendo así la absorción de colesterol circulante en sangre. En los desórdenes genéticos en los que este gen se encuentra mutado, se producen niveles elevados de colesterol LDL y por consecuencia una hipercolesterolemia familiar y aterosclerosis prematura. La variante más común que se ha asociado a este tipo de alteraciones es la Arg3527Gln, la cual impide la unión entre el colesterol LDL y su receptor celular LDLR (Singh & Prabhakaran, 2024).

La hipercolesterolemia familiar es una enfermedad que se hereda de forma autosómica dominante, que se origina cuando hay mutaciones en tres genes: APOB, LDLR y PCSK9 (Vrablik et al., 2020). Esta enfermedad se manifiesta con depósitos extravasculares de colesterol, formando xantomas en la piel, tendones y arco corneal (Fularski et al., 2024).

Gen APOE

El gen APOE, produce la proteína ApoE, que contiene 299 aminoácidos, y es un ligando para el receptor LDLR y LRP. Produce la alteración llamada hiperlipoproteinemia tipo III. Se han encontrado tres isoformas: ApoE3, ApoE4 y ApoE2 (Singh & Prabhakaran, 2024), las cuales difieren en la secuencia de aminoácidos en las posiciones 112 y 158. La variante E3 contiene cisteína en la posición 112 y arginina en la posición 158. La variante E2 tiene cisteína en las dos posiciones y la variante E4 posee arginina en ambos sitios (Eichner et al., 2002).

La variante E2 se une a los receptores con solo un 2% de la afinidad que poseen las otras variantes, por lo que resulta en concentraciones altas de colesterol y triglicéridos. Es el único genotipo asociado a hiperlipoproteinemia tipo III. Esta hiperlipidemia combinada ocurre en 1-3% de la población general, y está asociada al incremento de enfermedad coronaria del corazón (Khalil et al., 2021a). La variante E3 es la considerada el genotipo silvestre. Y la variante E4 está asociada con niveles elevados de colesterol y aterosclerosis (Eichner et al., 2002).



Informe final de Proyecto de Investigación

Estudios previos

En el estudio Framingham, se realizó un seguimiento de 2302 casos por un período de 8 años y se comprobó que la presencia de un evento cardiovascular incrementó en un 75% cuando la herencia era paterna y en un 60% cuando la herencia era materna (Kolber & Scrimshaw, 2014; Pencina et al., 2009).

Usando la misma cohorte por años, se determinó que las enfermedades cardiovasculares aumentaron un 40% en los participantes que refirieron historia de enfermedad cardiovascular en alguno de sus hermanos (Murabito et al., 2005).

En Estados Unidos se analizaron 49,000 hombres blancos y sus familias, y se determinó que después de 16 años de seguimiento, cuando se presentó un antecedente familiar de enfermedad cardiovascular prematura, el riesgo de mortalidad incrementó en 44% (Bachmann et al., 2012).

El Proyecto MONICA fue patrocinado por la OMS, con el propósito de monitorear factores de riesgo, mortalidad y morbilidad en enfermedades cardiovasculares. Como resultado de este estudio, se sugiere un incremento en la frecuencia relativa de la enfermedad coronaria del corazón de un 0.01 cuando está presente el alelo E4 del gen APOE, y que incrementa la mortalidad a 24.5 por 100,000. Los autores de ese estudio también sugieren que conocer la distribución espacial de los alelos del gen APOE, permitiría predecir la variación interpoblacional en las tasas de mortalidad debido a la enfermedad coronaria (Stengård et al., 1998).

En un estudio efectuado en poblaciones danesas y finlandesas se evaluó la relación de los genotipos de APOE y los eventos mayores coronarios o su mortalidad asociada durante 5.5 años. Se encontró que los pacientes sobrevivientes de infarto al miocardio que poseen el alelo E4 tienen un 80% de riesgo incrementado de fallecer al compararlos con el resto de pacientes (Gerdes et al., 2000).

En el estudio de cohorte de hipercolesterolemia familiar de Portugal, se reportaron resultados de los pasados 15 años. Se evaluaron 2122 individuos y se encontraron 33 variantes del gen



Informe final de Proyecto de Investigación

APOB y también se encontraron variantes en los genes LDLR y PCSK9. Mediante este estudio, se promovió en Portugal la importancia de realizar estudios genéticos en los pacientes para prevenir eventos cardiovasculares prematuros (Medeiros et al., 2016).

Estado del Arte

En Río de Janeiro se realizó un estudio para evaluar la asociación entre las variantes de los genes APOE y LDLR con el desarrollo de dislipidemias. Este forma parte de un estudio de cohorte en la línea de presión sanguínea y otras enfermedades cardiovasculares, desarrollado en 1983. Se utilizó el test de chi cuadrado para determinar la asociación. Como resultado se obtuvo que las variantes de APOE están fuertemente asociados a individuos jóvenes (de Freitas et al., 2015).

En México en 2018, se realizó un estudio descriptivo para la evaluación de la presencia de variantes en los genes LDLR y APOB, con el fin de describir la información clínica y bioquímica asociadas. Se incluyeron 13 pacientes con diagnóstico clínico de hipercolesterolemia familiar. Como resultado, se encontró una nueva mutación en el gen LDLR: c.-139delCTCCCCCTGC (Hernández Flores, 2018).

En un estudio descriptivo transversal, realizado en Chile en el año 2021, se identificaron las variantes genéticas más comunes asociadas a hipercolesterolemia familiar. Se evaluaron parámetros clínicos y de laboratorio, en conjunto con nueve genes: LDLR, APOB, PCSK9, LDLRAP1, LIPA, APOE, ABCG5, ABCG8 y STAP1 en 55 niños y adolescentes de 1 a 18 años, de padres consanguíneos. Se encontraron mutaciones en 17 niños en los genes LDLR y APOE (Sánchez et al., 2021).

En Costa Rica se realizó un estudio en el año 2023, en el cual se estudiaron 69 genes en dos poblaciones en donde se había realizado con anterioridad, secuenciación de genoma completo. Como resultado se encontraron 18 variantes provenientes de 16 genes, que están asociados a dislipidemias de origen genético (Valverde-Hernández et al., 2023).



Informe final de Proyecto de Investigación

En un estudio realizado en España en el 2024, se reportó una frecuencia alélica de 0.060, 0,884 y 0,096 para los alelos E2, E3 y E4 respectivamente. En este estudio se incluyeron 4184 pacientes con riesgo cardiovascular (Toribio-Fernández et al., 2024a).

En un estudio realizado en la población Amish en Estados Unidos, se determinó una frecuencia alta (12% en heterocigotos) en la variante Arg3500Gln en el gen APOB, esta variante se asoció fuertemente a los niveles elevados de colesterol, y se asoció fuertemente a ECV prematura, además en este estudio se confirmó que esta frecuencia fue consistente con un evento fundador de la población Amish (Shen et al., 2010).

En un estudio realizado en Zambia, África en 2014, se evaluó la frecuencia de variantes en el gen APOE, la frecuencia alélica encontrada fue de 13.8%, 59.5% y 26.7 % para los respectivos alelos E2, E3 y E4. la frecuencia encontrada para el alelo E4 es alta comparado con lo que se reporta en otros países, lo mismo ha pasado con otras poblaciones de origen africano, lo que confirma que en esta región existe una frecuencia muy alta (Atadzhanov et al., 2014a; Larifla et al., 2017).



Informe final de Proyecto de Investigación

4. Planteamiento del problema

Globalmente, las enfermedades cardiovasculares constituyen la principal causa de muerte. Según la OMS, ocurren 17.9 millones de muertes anuales por estas enfermedades. Las enfermedades cardiovasculares son un grupo de desórdenes que afectan el corazón y los vasos sanguíneos e incluyen enfermedad de las arterias coronarias, enfermedades cerebrovasculares y otras condiciones. La mayoría de estas muertes son debido a ataques al corazón y enfermedad cerebrovascular (85%, según datos de la OMS) (World Health Organization (WHO), 2024).

Existen una gran variedad de factores predisponentes a eventos cardiovasculares, entre los que se pueden mencionar: predisposición genética, obesidad, dislipidemias, hipertensión, hiperglucemia, diabetes, tabaquismo, sedentarismo y nutrición inadecuada, entre otras (Bays et al., 2021).

La mayor proporción de eventos cardiovasculares ocurre en personas arriba de 70 años debido al envejecimiento. Sin embargo, cuando ocurren eventos cardiovasculares a edades menores, suelen ser provocados por predisposición genética, debido a genes que se encuentran mutados (Kolber & Scrimshaw, 2014).

Uno de los estudios más importantes que demostró el impacto de la historia familiar en el desarrollo de ECV, es el estudio de Framingham, en donde se comprobó un incremento en un 75% la presencia de evento cardiovascular cuando la herencia era paterna y en un 60% cuando la herencia era materna (Kolber & Scrimshaw, 2014; Pencina et al., 2009).

En otro estudio realizado en Estados Unidos, donde se incluyeron más de 49,000 personas de sexo masculino con historia familiar de eventos cardiovasculares, se encontró que después de 16 años de seguimiento, se incrementó en un 44%, la mortalidad por eventos cardiovasculares a edad menor de 50 años (Bachmann et al., 2012).

En Estados Unidos se ha reportado que las personas con hipercolesterolemia familiar tienen 20 veces mayor riesgo de desarrollar enfermedad coronaria del corazón. Esta dislipidemia es una enfermedad genética de origen hereditario que produce elevación de niveles de



Informe final de Proyecto de Investigación

colesterol, el riesgo prematuro de desarrollar enfermedad coronaria del corazón incrementa 20 veces (Nordestgaard et al., 2013).

Existen varios genes relacionados con la presencia de dislipidemias de origen hereditario, entre los que se pueden mencionar los genes APOB y APOE. La presencia de variantes en estos genes se ha comprobado que producen dislipidemias y, por lo tanto, aumentan el riesgo de enfermedades cardiovasculares prematuras.

No hay datos oficiales recientes de Guatemala sobre la carga de la enfermedad debida a las ECV de 2019 (Organización Panamericana de Salud, 2027), tampoco se había estudiado con anterioridad la presencia de estos genes ni la presencia de dislipidemias de origen genético como principal causa de eventos cardiovasculares prematuros.

Identificar la presencia de mutaciones en estos genes de manera temprana, puede afectar drásticamente el pronóstico de los pacientes, ya que permite intervenciones tempranas para reducir el riesgo de complicaciones, un manejo adecuado de la enfermedad por parte del cardiólogo y el consejo genético para los familiares del paciente en quienes se puede promover la vigilancia para detección temprana de las dislipidemias y reducción de apareamiento de ECV.

Con el presente estudio se buscó aportar información nueva dentro del contexto del país y brindar al médico cardiólogo, nuevas herramientas para la reducción y prevención de eventos cardiovasculares prematuros. Además, también se estudió la presencia de otros factores predisponentes a enfermedades cardiovasculares en una muestra de la población guatemalteca.

Pregunta de investigación

¿Cuál es la frecuencia de las variantes E2, E3 y E4 en el gen APOE y la variante Arg3527Gln en el gen APOE y de otros factores predisponentes a dislipidemias y enfermedad cardiovascular prematura en pacientes atendidos en UNICAR durante 2025?



Informe final de Proyecto de Investigación

5. Objetivos

General: Determinar la presencia de las variantes E2, E3 y E4 en el gen APOE y la variante Arg3527Gln en el gen APOB; y otros factores predisponentes a dislipidemias y riesgo de enfermedad cardiovascular prematura.

Objetivos específicos

1. Establecer la frecuencia de las variantes E2, E3 y E4 en el gen APOE y la variante Arg3527Gln en el gen APOB en una muestra de la población guatemalteca como factor predisponente a dislipidemias y enfermedad cardiovascular prematura.
2. Describir las características demográficas, clínicas y de laboratorio de los pacientes que poseen riesgo genético de dislipidemias y enfermedad cardiovascular prematura.

6. Hipótesis (si aplica)

No aplica para este estudio.

7. Método

7.1. Tipo de investigación.

Esta fue una investigación aplicada, ya que con la caracterización genética de variantes en los genes APOE y APOB en la población guatemalteca, se buscó brindar herramientas al médico cardiólogo, para mejorar el manejo de pacientes con dislipidemias y enfermedad cardiovascular prematura.

7.2. Enfoque y alcance de la investigación.

Este estudio tuvo enfoque cuantitativo, en el que se analizaron distintas variables relacionadas con la presencia de dislipidemias y enfermedad coronaria prematura. El alcance de la investigación fue descriptivo, ya que se describió la frecuencia de variantes en los genes APOB y APOE en la población guatemalteca, así como variables demográficas, clínicas y de laboratorio relacionadas con estas enfermedades.

7.3. Diseño de la investigación.

Estudio descriptivo transversal.

Informe final de Proyecto de Investigación

7.4. Población, muestra y muestreo

Población y unidades de muestreo

Entre agosto y octubre de 2025 se contactó a pacientes guatemaltecos atendidos en UNICAR, en quienes se sospechó la presencia de dislipidemias de origen genético y hereditario y riesgo de enfermedad cardiovascular prematura.

Criterios de inclusión

- Pacientes con historia familiar de enfermedad cardiovascular prematura ECVp
- Con enfermedad cardiovascular prematura o que hayan padecido un evento cardiovascular
- Pacientes con niveles elevados de colesterol o triglicéridos
- Pacientes que reciben tratamiento para reducir los niveles de colesterol
- Mujeres menores de 65 años u hombres menores de 55 años

Criterios de exclusión

- Menores de 18 años
- Pacientes sin expediente clínico

Muestra y cálculo de tamaño de la muestra

Se incluyeron 71 pacientes elegibles consecutivos. La selección del tamaño de la muestra fue por conveniencia; se decidió con base en el 20% del presupuesto financiado por la DIGI que puede ser utilizado para compra de insumos y reactivos de laboratorio, lo cual determina el número máximo de pruebas que es posible realizar. Por esta razón, no es factible calcular un tamaño muestral usando fórmula estadística.

7.5. Técnicas

Recolección de la información

Los participantes fueron seleccionados dentro del grupo que asiste a la consulta externa de UNICAR, que cumplían con los criterios de inclusión.



Informe final de Proyecto de Investigación

Entre agosto y octubre de 2025, se revisaron las hojas de consulta externa con los datos de los pacientes citados para seleccionar a hombres con menos de 55 años y mujeres menores de 65 años con ECV. El día de la consulta, a primera hora, los investigadores contactaron al paciente para informarle sobre la realización de la investigación e invitarlo a participar. Al paciente que aceptó participar se le leyó el consentimiento informado y se procedió a que lo firmará. Posteriormente, se le tomaron los datos generales.

Del expediente clínico de cada paciente se tomaron los datos de los valores sanguíneos de colesterol total, colesterol HDL, colesterol LDL, triglicéridos y glucosa.

A cada paciente se le hizo entrevista, examen físico y toma de una muestra sanguínea. Para ello se contó con un cubículo o clínica que permitió privacidad, se usaron dispositivos (tableta o teléfono inteligente) con el cuestionario electrónico (apéndice 2) diseñado específicamente para esta investigación, en varios casos se prefirió usar cuestionarios impresos por dificultades de la señal de internet en el cubículo usado para entrevistar a los pacientes.

Durante la entrevista se tomaron los datos generales, antecedentes médicos de diabetes e hipertensión arterial, y de medicación para bajar el colesterol en sangre; antecedentes de eventos cardiovasculares, antecedentes familiares de ECVp y sobre algunos consumos. La entrevista terminó con la elaboración de un árbol genealógico que incluyó datos sobre antecedentes del paciente, padres, hermanos, tíos y abuelos. Esta técnica permitió “mapear” la historia familiar de dislipidemias, enfermedades cardiovasculares y muerte prematura por estas causas, y fue útil para identificar posibles patrones de comportamiento hereditario familiar.

Se realizó un examen físico para tomar los datos de peso, talla, circunferencia abdominal; se revisó la presencia de xantomas y arco senil.

El auxiliar de investigación, estudiante con pensum cerrado de Química y Farmacia, extrajo al paciente 8 ml de sangre periférica que colocó en 2 tubos EDTA. Las muestras se transportaron cada día en un termo a un laboratorio clínico privado con el que existe carta de entendimiento con la Facultad de CCMM, ahí se procesaron las muestras para pruebas de



Informe final de Proyecto de Investigación

reacción en cadena de la polimerasa (PCR), como se explica en procedimientos de laboratorio.

Los cuestionarios y las muestras sanguíneas se identificaron con un código único. La información se trabajó a través de bases de datos en formatos electrónicos.

Instituciones participantes: Se contó con la autorización de las siguientes instituciones:

- Facultad de Ciencias Médicas de la Universidad de San Carlos de Guatemala, Unidad avaladora.
- Unidad de Cirugía Cardiovascular UNICAR. Carta de entendimiento entre UNICAR y la Facultad.
- Centro privado donde se realizaron los análisis moleculares.

Instrumento de recolección de información

Se realizó un cuestionario para la recolección de los datos demográficos, clínicos y de laboratorio. En el apéndice 2, se puede observar el cuestionario elaborado.

Selección de pacientes:

Se revisó la lista de pacientes citados a las clínicas de la Consulta Externa de UNICAR entre el 16 de agosto y el 28 de octubre de 2025. De 955 pacientes citados en ese periodo, se seleccionó a quienes cumplieron los criterios de inclusión, ellos fueron identificados en la consulta externa el día de la cita.

Consentimiento informado

Se incluyeron pacientes que aceptaron participar voluntariamente, luego de dar su consentimiento informado de forma escrita. En el apéndice 1, se puede observar el documento de consentimiento informado.

Procedimientos de laboratorio (en el apéndice 3, se muestran los reactivos, insumos y equipos necesarios para la realización del procedimiento de laboratorio). Todas las pruebas se realizaron de acuerdo con procedimientos estándar de operación.



Informe final de Proyecto de Investigación

a. Lisis de eritrocitos

La muestra se recolectó en dos tubos de sangre periférica en EDTA. Para el proceso de obtención de glóbulos blancos y lisis de eritrocitos, se procedió a centrifugar los tubos a 1,900 gravedades por 10 minutos. Posteriormente, se descartó el plasma con una pipeta pasteur. el precipitado resultante se colocó en tubo cónico de 15 ml. Luego se agregó un volumen de 4X de buffer de amonio. se incubó 10 minutos en refrigerador y se centrifugó por 10 minutos a 1,900 gravedades. Se descartó el sobrenadante, y se agregó 2.5X de buffer de amonio. Luego se incubó por 10 minutos en refrigeradora y se volvió a centrifugar a 1,900 gravedades por 10 minutos. Se descartó el sobrenadante, y se agregó 2.5X de solución salina y se mezcló por inversión. Se centrifugó 5 minutos a 1,900 gravedades y se descartó el sobrenadante. Por último, se agregó de 800 a 1000 ul de solución de RNAlater para resuspender las células y almacenar a -20 °C.

b. Extracción de ADN

Se precalentó el termo bloque a 37 °C. Se tomaron 200 ul de la muestra y se colocaron en un tubo de 1.5 ml. Se centrifugó durante 5 minuto a 7500 rpm. Se descartó sobrenadante. Se agregó 300 ul de Solución de lisis celular. Se colocó en vortex por 10 segundos e se incubó 15 minutos a 37 °C. posteriormente se incubó 2 minutos en baño de hielo. Se colocó en el termo bloque a 65 °C. Posteriormente se agregó 100 ul de la solución de precipitación de proteína y se agitó en vortex. Luego se centrifugó por 2 minutos a 12,500 rpm. Se tomo el sobrenadante y se transfirió a un tubo de 1.5, y se agregaron 300 ul de isopropanol. Se mezcló suavemente por inversión y se centrifugó por 2 minutos a 12,500 rpm. Se descartó el sobrenadante y se dejó secar 5 minutos, luego se agregó el volumen necesario de solución de hidratación, se agitó, por último, se incubó a 65 °C por 5 minutos y a temperatura ambiente toda la noche.

c. Análisis de los alelos de APOE por PCR-RFLP:

Los cebadores utilizados para esta prueba se describen en la tabla A1 del apéndice 3. Se preparó el master mix para realizar la PCR según la tabla A2 del apéndice 3. y por último programó el termociclador con las condiciones descritas en la tabla A3 del apéndice 3. una

Informe final de Proyecto de Investigación

vez terminada la PCR, se realizó una electroforesis en gel de agarosa al 2%, y se evaluó que el producto de la PCR tuviera un peso de 244 pb. Luego se procedió a realizar la digestión enzimática. Para ello se prepararon los reactivos como se describe en la tabla A4 del apéndice 3. Posteriormente se agregó 0.83 ul de solución de 0.5 mM de EDTA para inactivar la enzima. Luego se realizó una electroforesis en el gel de agarosa al 3% a 70 volteos y se evaluó según tabla A5 del apéndice 3

d. Detección de la variante Arg3500Gln del gen APO B por PCR-RLFP

Los cebadores utilizados para esta prueba se describen en la tabla A6 del apéndice 3. Se preparó el master mix para realizar la PCR según la tabla A7 del apéndice 3 y, por último, se programó el termociclador con las condiciones descritas en la tabla A8 del apéndice 3. Una vez terminada la PCR, se realizó una electroforesis en gel de agarosa al 2%, y se evaluó que el producto de la PCR tuviera un peso de 244 pb. Luego se procedió a realizar la digestión enzimática. Para ello se prepararon los reactivos como se describe en la tabla A9 del apéndice 3. Posteriormente, se agregó 0.83 ul de solución de 0.5 mM de EDTA para inactivar la enzima. Luego se realizó una electroforesis en el gel de agarosa al 3% a 70 volteos y se evaluó según tabla A10 del apéndice 3.

7.6. Resumen de las variables o unidades de análisis

Tabla 1. Objetivos, variable, instrumentos y unidad de medida o cualificación utilizada en la investigación.

Objetivo específico	Variable	Instrumentos	Unidad de medida o cualificación
Establecer la frecuencia de las variantes E2, E3 y E4 en el gen APOE y la variante Arg3527Gln en el gen APOB en la población guatemalteca como factor predisponente a dislipidemias y enfermedad cardiovascular prematura	Variantes de gen ApoE	Equipos de biología molecular	Variante E2 Variante E3 Variante E4
	Variante Arg3527Gln en el gen APOB	Equipos de biología molecular	Positivo/Negativo
	Edad	Cuestionario	Número de años

Informe final de Proyecto de Investigación

Tabla 1. Objetivos, variable, instrumentos y unidad de medida o cualificación utilizada en la investigación.

Objetivo específico	Variable	Instrumentos	Unidad de medida o cualificación
Describir las características demográficas, clínicas y de laboratorio de los pacientes que poseen riesgo genético de dislipidemias y enfermedad cardiovascular prematura	Sexo	Cuestionario	Mujer/Hombre
	Procedencia geográfica	Cuestionario	Departamento geográfico del país
	Peso	balanza	Kilogramos
	Cintura	metro	Centímetros
	Altura (talla)	metro	Metros y centímetros
	IMC	peso/talla	Kilogramo/metro
	Niveles de colesterol total	Expediente clínico	mg/dl
	Niveles de colesterol HDL	Expediente clínico	mg/dl
	Niveles de colesterol LDL	Expediente clínico	mg/dl
	Niveles de triglicéridos	Expediente clínico	mg/dl
	Niveles de glucosa	Expediente clínico	mg/dl
	Actividad física	Cuestionario (>3 x semana)	Nula Baja Media Alta
	Consumo de grasas en la dieta	Cuestionario	Bajo Alto
	Diabetes	Cuestionario	Si/No
	Hipertensión	Cuestionario	Si/No
	Fumador	Cuestionario	Si/No
	Consumo de alcohol	Cuestionario	Si/No
	Evento cardiovascular	Cuestionario	Si/No
	Tipo de evento cardiovascular	Cuestionario	Respuesta abierta
	Tiempo de padecer ECV	Cuestionario	meses o años

Informe final de Proyecto de Investigación

Tabla 1. Objetivos, variable, instrumentos y unidad de medida o cualificación utilizada en la investigación.

Objetivo específico	Variable	Instrumentos	Unidad de medida o cualificación
	Historia familiar de eventos cardiovasculares	Cuestionario	Presencia/Ausencia
	Tratamiento para reducir el colesterol	Cuestionario	Si/No
	Xantomas	Examen físico / Historia clínica	Si/No
	Arco senil	Examen físico / Historia clínica	Si/No
	Árbol genealógico	Cuestionario	Diagrama

7.7. Procesamiento y análisis de la información

Los datos obtenidos del cuestionario y de los análisis de laboratorio de los pacientes participantes, fueron tabulados en una base de datos en Excel.

Se realizó un análisis descriptivo de los datos. Para las variables numéricas (edad, peso, cintura, altura, IMC, niveles de colesterol total, niveles de colesterol HDL, niveles de colesterol LDL, niveles de triglicéridos y niveles de glucosa), se revisó si los datos tenían distribución normal, y como no fueron normales, se describieron con mediana, primer y tercer cuartil.

Se calculó las frecuencias y porcentajes de cada una de las variables categóricas variantes de gen APOE, variante Arg3527Gln en el gen APOB, sexo, actividad física, dieta, diabetes, hipertensión, fumador, consumo de alcohol, evento cardiovascular, tipo de evento cardiovascular, historia familiar de eventos cardiovasculares, tratamiento para colesterol, presencia de xantomas y arco senil. No se encontraron asociaciones significativas al realizar



Informe final de Proyecto de Investigación

tablas 2x2 y prueba de chi-cuadrado. Se realizó el árbol genealógico a cada paciente que refirió antecedentes familiares de ECVp.

Para todos los análisis realizados en este estudio se utilizó R versión 4.1.2 y Rstudio, que integra el ambiente y desarrollo para R. Las librerías que se utilizaron se listan a continuación: haven, ggplot2, tidyverse, janitor, flextable, dplyr, table1, gtsummary, knitr, labelled, lubridate, nortest, car, rstatix, DescTools. El paquete “gtsummary” se utilizó para crear y reportar los resultados descriptivos y el resumen de tablas. Las figuras se realizaron utilizando el paquete ggplot2.

Como archivo de salida de los análisis, se generó un archivo HTML, que contiene los resultados de las pruebas estadísticas realizadas.

8. Aspectos éticos y legales

El protocolo de investigación fue revisado y aprobado por el Comité de Bioética en Investigación en Salud de la Facultad de Ciencias Médicas de la USAC. Se respetó la autonomía de las personas a través del proceso de consentimiento informado, en el que se brindó la información necesaria para que los pacientes valoren la conveniencia de participar o no en el estudio, basados en sus mejores intereses. Dicha información se entregó de forma sencilla y clara para asegurar su comprensión. Los pacientes tuvieron la oportunidad para plantear dudas acerca del estudio y de los riesgos o inconvenientes que podían experimentar. Se les invitó a participar voluntariamente y tuvieron la oportunidad de retirarse del estudio en cualquier momento (Ver apéndice 1).

Los riesgos de participar en esta investigación fueron mínimos, ya que no superaron el riesgo razonable que se espera en una consulta médica de rutina, tales como preguntas sobre información personal, clínica, mediciones antropométricas y toma de muestras sanguíneas. La extracción de sangre fue realizada por personal entrenado y con experiencia.



Informe final de Proyecto de Investigación

9. Resultados y discusión

En el presente proyecto se seleccionaron 71 pacientes con enfermedad cardiovascular prematura y sospecha clínica de dislipidemias de origen genético que asistieron a la consulta externa de UNICAR entre agosto y octubre de 2025. Los pacientes fueron seleccionados por características como ECV prematura (mujeres menores de 65 años y hombres menores de 55), historia familiar de eventos cardiovasculares, niveles elevados de colesterol y/o triglicéridos o consumo de medicamentos para tratar colesterol o triglicéridos elevados.

En la tabla No. 2 y figura No. 1: se puede observar que la mediana de edad general fue de 53 (48, 58 IQR), para hombres 52 (49, 56 IQR) y para mujeres 55.5 (48, 62 IQR). La edad a la que fueron diagnosticados con enfermedad cardiovascular se situó para hombres en 48 (41, 53 IQR) y para mujeres en 53.5 (42, 58 IQR) lo que confirma que los pacientes están dentro de la edad para ser catalogados con ECVp.

No se observó diferencia entre sexo de los pacientes. Entre las variables demográficas se puede observar que 25 (35%) poseían estudios universitarios seguido de pacientes que completaron la primaria 15 (21%). La mayoría de pacientes trabajan en oficina, educación o son profesionales 27 (38%), seguido de los que no trabajan o trabajan en casa sin pago 17 (24%).

Todos los participantes tienen acceso a la luz eléctrica 71 (100%) y la mayoría indicó tener piso de cemento, cerámico o mejor 55 (77%) (Tabla No. 2).

Informe final de Proyecto de Investigación

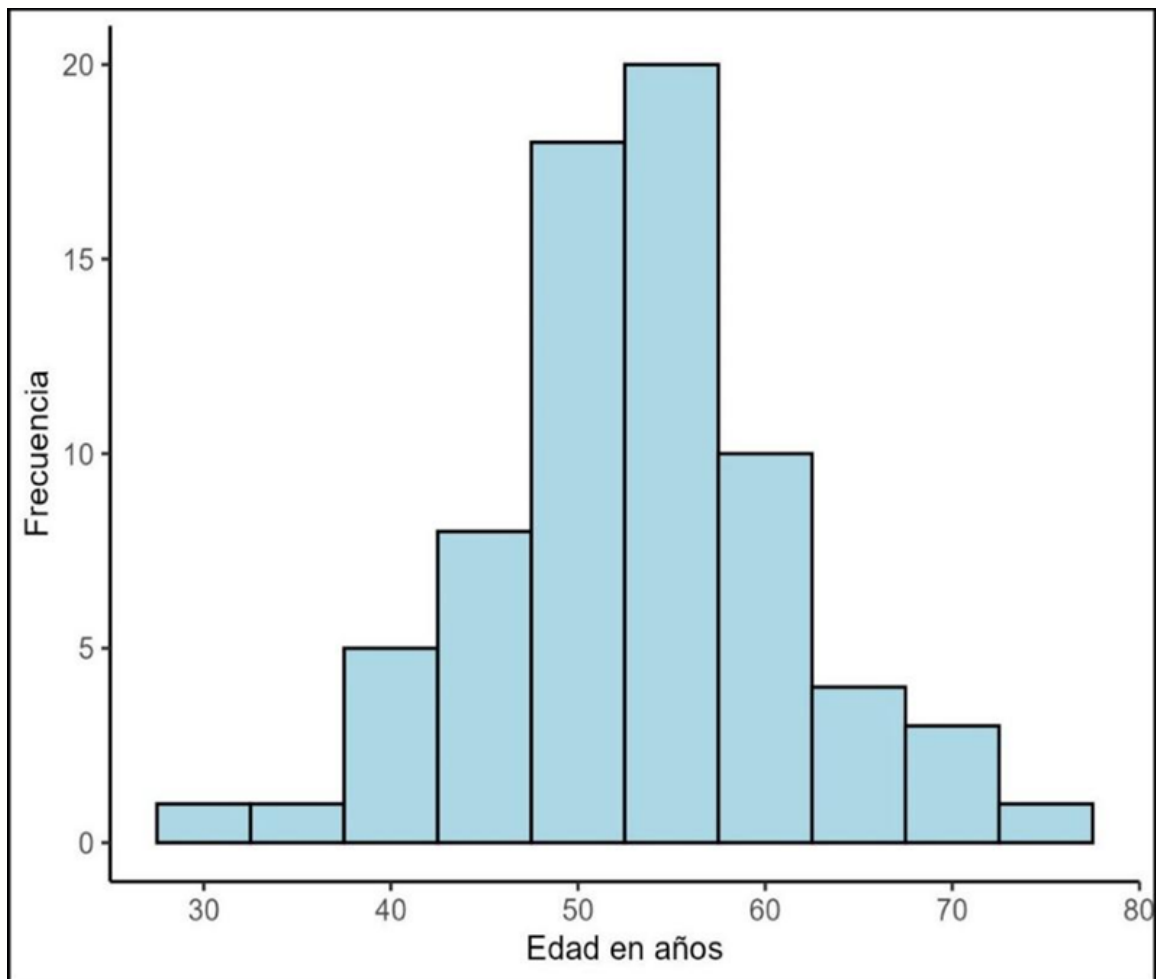


Figura 1. Edad en años de pacientes con ECVp y sospecha clínica de dislipidemias.

Informe final de Proyecto de Investigación

Tabla 2. Datos demográficos de pacientes con sospecha de HF y ECV

Datos Demográficos	N = 71
Edad, mediana (Q1, Q3)	53 (48, 58)
Hombre	52 (49, 56)
Mujer	55.5 (48, 62)
Edad a la que fueron diagnosticado con ECV, mediana (Q1, Q3)	
Hombre	48 (41, 53)
Mujer	53.5 (42, 58)
Sexo, n (%)	
Hombre	37 (52)
Mujer	34 (48)
Escolaridad, n (%)	
Básico	13 (18)
Diversificado	11 (15)
Primaria no terminada	5 (7.0)
Primaria completa	15 (21)
Universitaria	25 (35)
Sin escolaridad	2 (2.8)
Ocupación, n (%)	
Jubilado con pensión	6 (8.5)
No trabaja o trabaja en casa sin pago	17 (24)
Comerciante	6 (8.5)
Trabajo como obrero o vendedor ambulante	9 (13)
Trabajo de oficina, maestro o profesional	27 (38)
Trabajo en la agricultura o como jornalero	6 (8.5)
Electricidad en la casa, n (%)	71 (100)
Piso en la casa, n (%)	
Piso de cemento de colores, piso cerámico o algo mejor	55 (77)
Cemento	14 (20)
Tierra	2 (2.8)

Las enfermedades cardiovasculares, son multifactoriales, esto significa que se producen por una combinación de factores genéticos hereditarios con factores de riesgo ambientales (Roth, 2020; Bays et al., 2022). Por esta razón además de estudiar las variantes en los genes APOE y APOB, se realizó un cuestionario sobre otros factores de riesgo que podían estar en los pacientes estudiados, e incrementar el riesgo de un evento cardiovascular.

Dentro de las enfermedades que pueden incrementar el riesgo de eventos cardiovasculares se encuentran la diabetes y la hipertensión. De los pacientes analizados más de la mitad tenía



Informe final de Proyecto de Investigación

diabetes 36 (51%) y la mayoría hipertensión 51 (72%) (Tabla No. 3). La hipertensión actúa como un factor de riesgo relevante para ECV, lo mismo ocurre con la diabetes, en especial en la diabetes mellitus tipo 2.

Por otro lado, la mayoría de pacientes recibían tratamiento para los niveles elevados de colesterol o triglicéridos 66 (93%) (Tabla No. 3), dato que nos indica que la muestra seleccionada es candidata a poseer dislipidemias de origen genético.

En relación con la actividad física, la mayoría declaró no realizar ninguna actividad física 32 (45%); factor que incrementa considerablemente el riesgo de padecer ECVp (Tabla No. 3).

En cuanto al consumo alto de grasas en alimentos, se pudo establecer que la mayoría de pacientes seleccionados consumen productos bajos en grasa 48 (68%), esto puede deberse a que el 93% de pacientes recibe tratamiento para los lípidos y por lo tanto les han recomendado consumir menos grasa saturada en la dieta. (Tabla No. 3)

Otros factores que aumentan el riesgo de ECVp es el fumar tabaco y consumir bebidas alcohólicas; la mayoría de pacientes incluidos son no fumadores 43 (61%), y 33 (46%) indica nunca haber consumido alcohol. Estos factores de riesgo son bajos en el grupo estudiado.

El cálculo del índice de masa corporal (IMC) reveló una mediana de 27.7 (26.3, 31.6 IQR) (Tabla No. 3). En la figura 2 se clasificó al paciente, según a sus valores de IMC, como normal, con sobrepeso y con obesidad. En esta figura se puede observar que la mayoría de pacientes tiene sobrepeso, seguido de obesos (35%), factores que aumentan el riesgo tanto de dislipidemias, como de ECVp (CDC, 2020). La obesidad se define como un exceso de acumulación de grasa, que puede estar explicada por la falta de actividad física en la mitad de los pacientes y el consumo de alimentos altos en grasa en el 32% del grupo estudiado. No se evaluó el consumo de alimentos ultraprocesados que también aumentan el riesgo de obesidad.

En el estudio realizado en el 2006 y 2007, en 22 países europeos, llamado EUROASPIRE III, se entrevistaron 8,966 pacientes y se revisaron 13,935 historias clínicas. Ese estudio tuvo como objetivo principal determinar si se cumplían las recomendaciones sobre el estilo vida,

Informe final de Proyecto de Investigación

factores de riesgo y medicamentos utilizados en pacientes con enfermedades coronarias. Se evidenciaron resultados interesantes, ya que el 17% siguió fumando después de un evento cardiaco, el 35% tenía obesidad, el 56% tenía hipertensión no controlada, el 51% mantenía niveles altos de colesterol y el 25% era diabético. Además, el 78% recibía tratamiento con estatinas.

Cuando los datos de nuestro estudio se contrastan con los del EUROASPIRE III, se observa que más pacientes investigados tenían hipertensión y diabetes, el 93% tomaba estatinas en comparación con un 78% del estudio europeo. Resultados similares se encontraron para el porcentaje de pacientes con obesidad (35%) y para diabetes no controlada (26%) (Kotseva et al., 2009).

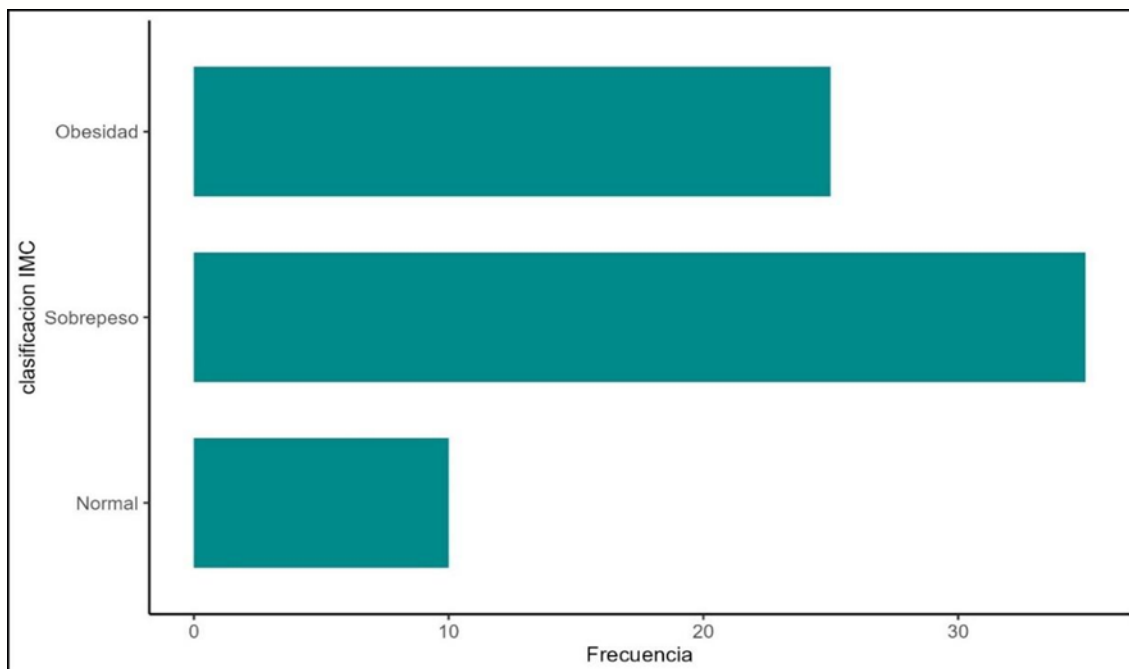


Figura 2. Índice de masa corporal de pacientes con sospecha clínica de dislipidemias y ECV.

Informe final de Proyecto de Investigación

En la tabla 3 se observa una discordancia entre la enfermedad que reporta el paciente y el diagnóstico anotado en el expediente. Se preguntó a los pacientes si conocían el nombre de la enfermedad por la cual eran atendidos en UNICAR; 17 (24%) de dijeron que su diagnóstico era infarto agudo al miocardio (IAM), y mencionaron otras enfermedades. Luego, se les preguntó si habían tenido alguna ECVp definidas como criterios de inclusión para este estudio, a lo que 47 (66%) respondió que sí habían sufrido IAMp; 8(11%) pacientes indicaron tener evento cerebrovascular prematuro. Al contrastar esa información con el diagnóstico anotado en el expediente clínico, sólo 11 (15%) tenía diagnóstico de IAM y 35 (49%) con cardiopatía isquémica (tabla 3).

Tabla 3. Diagnóstico referido por el paciente y anotado en el expediente

Información clínica	N = 71
Enfermedad referida por el paciente, n (%)	
Angina de pecho	5 (7.0)
Angiopatía coronaria	1 (1.4)
Cardiopatía isquémica	13 (18)
Dislipidemia mixta	1 (1.4)
Embolia	1 (1.4)
Hipertrigliceridemia	2 (2.8)
Infarto agudo al miocardio	17 (24)
Insuficiencia cardiaca	2 (2.8)
Otros	14 (20)
Edad al momento del diagnóstico, mediana (Q1, Q3)	49 (41, 55)
Años con la enfermedad, n (%)	
1 año o menos	32 (46)
2 a 5 años	18(26)
6 a 10 años	8(12)
11 a 15 años	3(4)
16 a 20 años	3(4)
más de 20 años	4(6)
Pacientes que afirman haber sufrido IAMp, n (%)	47 (66)
Pacientes que afirman haber sufrido un evento cerebrovascular prematuro, n (%)	8 (11)
Historia familiar de ECVp, n (%)	51 (72)
Toma hipolipemiantes, n (%)	66 (93)
Presencia de arco senil, n (%)	12 (17)
Presencia de xantomas, n (%)	2 (2.8)
Diagnósticos anotado en el expediente, n (%)	

Informe final de Proyecto de Investigación**Tabla 3. Diagnóstico referido por el paciente y anotado en el expediente**

Información clínica	N = 71
Angina estable, n (%)	3 (4.2)
Aterosclerosis, n (%)	1 (1.4)
cardiopatía isquémica, n (%)	35 (49)
Dislipidemia familiar, n (%)	2 (2.8)
Enfermedad cardiovascular, n (%)	2 (2.8)
Enfermedad coronaria, n (%)	5 (7.0)
Enfermedad isquémica crónica del corazón, n (%)	1 (1.4)
Hipertensión, n (%)	1 (1.4)
Hipertrigliceridemia, n (%)	1 (1.4)
Infarto agudo al miocardio, n (%)	11 (15)
Otros, n (%)	3 (4.2)
Edad al momento del ECV, mediana (Q1, Q3)	49 (42, 55)
Lípidos y glucosa en sangre, mediana (Q1, Q3)	
Triglicéridos	208 (148, 324)
Colesterol Total	183 (143, 225)
Colesterol HDL	44 (35, 48)
Colesterol LDL	107 (71, 151)
Glucosa prepandial	105 (95, 126)

Las enfermedades cardiovasculares son un tipo de enfermedades no transmisibles que afectan el corazón y sus vasos sanguíneos. Como se ha mencionado anteriormente es la principal causa de muerte a nivel mundial. Dentro de las ECV la más común es la cardiopatía isquémica, conocida como enfermedad coronaria (Consejo General del Colegio de Farmacéuticos, 2020).

La cardiopatía isquémica se produce cuando las arterias no pueden proporcionar la cantidad de oxígeno que el corazón necesita, lo que provoca isquemia. La cardiopatía isquémica se divide en dos tipos:

- Cardiopatía isquémica estable (CIE): En esta patología cuando el corazón es incapaz de mantener el bombeo que el cuerpo necesita. Se produce por un estrechamiento de las arterias coronarias (Consejo General del Colegio de Farmacéuticos, 2020).

Informe final de Proyecto de Investigación

- Cardiopatía isquémica aguda (CIA) o síndrome coronario agudo (SCA), en esta se produce aparición súbita de síntomas, asociados a un trombo que bloquea el flujo sanguíneo coronario, lo que provoca una isquemia miocárdica. Las más comunes son la angina inestable y el infarto agudo al miocardio (IAM) (Consejo General del Colegio de Farmacéuticos, 2020).

Por lo tanto, la cardiopatía isquémica se refiere a un término general, en el que se produce una reducción del flujo sanguíneo al corazón, ocasionado por aterosclerosis. Sin embargo, el IAM se produce cuando se da una obstrucción total y por lo tanto muerte celular del músculo cardiaco (Consejo General del Colegio de Farmacéuticos, 2020).

En relación a la edad de diagnóstico, la mediana fue de 49 (41, 55 IQR) (Tabla No. 3). Con esto se confirma que se incluyeron en el presente estudio pacientes con ECV prematura y/o dislipidemia de origen genético. La mayoría de pacientes indicaron tener un año o menos de padecer la enfermedad 32 (46%), seguido por 2 a 5 años 18 (26%).

Los xantomas son nódulos de grasa que se acumula en la piel y tendones, y el arco senil son depósitos de grasa, que se acumula alrededor de la córnea. Ambos son indicadores de colesterol alto o hipercolesterolemia familiar. Y por consiguiente son predictores de un riesgo de ECV prematura. En el presente estudio, se observó arco senil en 12 (17%) pacientes y xantomas sólo en 2 (2.8%) pacientes. (Tabla No.3)

En cuanto a los niveles de colesterol total se obtuvo una mediana de 183 mg/dl (143, 225, IQR), lo cual indica que la mayoría de paciente incluidos en el estudio tienen niveles normales, esto puede deberse a que la mayoría toma medicamentos para colesterol elevado 66 (93%).

En cuanto a los niveles de colesterol LDL, los niveles óptimos son por debajo de 100 mg/dl. En los participantes, el valor fue de 107 mg/dl (71, 151 IQR), sin embargo, a pacientes con enfermedad cardiovascular se recomienda que mantengan valores por debajo de <55mg/dl. En relación al colesterol HDL, se obtuvo 44 mg/dl (35, 48 IQR). Lo normal es superior a 35 mg/dl en el hombre y 40 mg/dl en la mujer, lo cual indica que la mayoría de los pacientes tenían valores normales. Por otro lado, los niveles de triglicéridos fueron de 208 mg/dl (148,

Informe final de Proyecto de Investigación

324), lo cuales se encuentran por arriba del límite superior que es de 200 mg/dl. Esto puede estar relacionado con el sobrepeso y la obesidad encontrados en los pacientes. Por último, los niveles de glucosa preprandial fueron de 105 mg/dl (95, 126), esto refleja que, si bien existe un porcentaje alto de pacientes con diabetes, la mayoría están controlados, ya que mantienen valores dentro de rangos normales (Fundación Española del corazón, 2026). Se tomó el valor de la glicemia preprandial porque no todos los pacientes tienen información sobre la hemoglobina glucosilada.

Tabla 4. Resultados genéticos de variantes en los genes *APOE* y *APOB*

Resultados genéticos	N = 71
Variantes en el gen <i>APOE</i> , n (%)	
E2/E2	1 (1.4)
E3/E3	53 (75)
E3/E4	13 (18)
E4/E4	4 (5.6)
Gen <i>APOB</i> variante Arg3500Gln, n (%)	
Heterocigoto	10 (14)
Homocigoto	1 (1.4)
Genotipo silvestre	60 (85)
ApoE E3/E4 y ApoB variante Arg3500Gln Heterocigoto	3 (4)
ApoE E4/E4 y ApoB variante Arg3500Gln Heterocigoto	3 (4)

En el gen *APOE*, el genotipo silvestre E3/E3 es el que se encuentra más comúnmente en toda la población y no posee ningún efecto en las dislipidemias genéticas o en la presencia de ECV prematura; 53 (75%) pacientes poseían este genotipo. El alelo E4 se observó en dos genotipos: el genotipo E3/E4 se encontró en 13 (18%) y E4/E4 en 4 (5.6%) pacientes. El genotipo E2/E2 fue encontrado en un paciente (1.4%) de los incluidos en el presente estudio (Tabla 4). En cuanto a la evaluación de alelos se encontró el alelo E2 en el 1.2%, el alelo E3 en el 83.8 % y el alelo E4 en el 14.8 %.

El gen *APOE* codifica para la apolipoproteína ApoE que regula el metabolismo de lípidos y además es componente de distintas lipoproteínas como los quilomicrones, lipoproteínas de muy baja densidad (VLDL), de baja densidad (LDL), de densidad intermedia (IDL) y de alta densidad (HDL). La proteína ApoE posee un papel clave en la homeostasis de los lípidos, controlando los niveles de estos en el plasma (Khalil et al., 2021b). El alelo E4 está asociado



Informe final de Proyecto de Investigación

a niveles altos del colesterol total y LDL y además se ha asociado en un gran número de publicaciones a ECV prematura (Khalil et al., 2021b). El alelo E2 está relacionado con hiperlipoproteinemia tipo III, que se caracteriza por niveles elevados de colesterol y triglicéridos en sangre. Se ha visto que este gen tiene menos penetrancia, lo que hace que solo este factor no sea suficiente para la elevación de lípidos, sino que es necesaria la combinación de este alelo con otros factores de riesgo para desarrollar la enfermedad (Khalil et al., 2021b).

En la tabla 5, se puede observar que los pacientes guatemaltecos de este estudio, presentan frecuencias alélicas del gen APOE, muy parecidas al resto de países, incluyendo países de Latinoamérica, Europa, Asia y Norte América. Las frecuencias alélicas pueden variar entre poblaciones dependiendo de la etnia de los pacientes estudiados, razón por la que resulta muy importante que se realicen estudios como el presente en distintos países. En la tabla 5, se puede observar que la población africana tiene una alta frecuencia del alelo E4, comparado con el resto de etnias (Anuurad et al., 2006; Atadzhanov et al., 2014; Larifla et al., 2017).

Es importante resaltar que este es el primer estudio realizado en Guatemala, en donde se describen por primera vez las frecuencias de los alelos E2, E3 y E4 del gen APOE. Por esta razón el estudio posee una importancia clave en el avance de la cardio-genética en la población guatemalteca.

En relación a la variante Arg3500Gln del gen APOB, se encontraron 10 (14%) heterocigotos y un paciente homocigoto 1 (1.4%) (Tabla No. 4).

La proteína ApoB-100 funciona para la formación de VLDL en el hígado y además juega un papel importante en el mantenimiento de la integridad de las lipoproteínas, controlando su interacción con el receptor LDLR (Morita, 2016). La mutación Arg3500Gln del gen APOB, produce un fallo en el reconocimiento del receptor LDL, causando así un aumento de colesterol LDL en sangre. Este aumento de colesterol en sangre incrementa significativamente el riesgo de desarrollar ECV a edades tempranas. La medición de esta mutación está fuertemente recomendada en pacientes en quienes se sospecha hipercolesterolemia familiar (Singh & Prabhakaran, 2024).



Informe final de Proyecto de Investigación

Además, se encontraron 6 pacientes con variantes en ambos genes APOE y APOB (Tabla 4), y 22 (31%) de los pacientes presentaron alguna de las variantes en los dos genes estudiados (Tabla No. 4).

Debido a la alta frecuencia de la variante Arg3500Gln del gen APOB encontrada en Guatemala, se realizó un análisis de la Ley de Equilibrio Genético de Hardy-Weinberg. Dicha ley es importante en la genética, ya que comprueba si se mantienen los alelos y genotipos en una población a lo largo de las generaciones y a lo largo del tiempo. Esta ley fue desarrollada simultáneamente por dos investigadores en 1908, el matemático Godfrey Hardy y el médico Wilhelm Weinberg. Existen algunos factores como la deriva genética, la endogamia y la selección natural que pueden provocar que las poblaciones se desvíen del equilibrio de esta ley (Mayo, 2008).

Se puede observar en la tabla 6, que esta muestra sigue el equilibrio de Hardy-Weinberg, es decir que sigue las frecuencias esperadas en una población. Es importante destacar que el presente estudio tiene una muestra pequeña que no representa a la población en general, y además ha sido seleccionada por sospecha de una dislipidemia de origen genético; estos factores pueden afectar los resultados del equilibrio de Hardy-Weinberg. El hecho de que esta muestra sigue este equilibrio, nos indica que no hay evidencia que haya un sesgo extremo en este grupo estudiado, los sesgos extremos se producen, por ejemplo, si todos los heterocigotos pertenecieran a una sola familia o si existiera una endogamia marcada.

La mutación analizada se transmite de forma esperada. Sin embargo, la alta frecuencia de la mutación sugiere un posible efecto fundador. Lo ideal es poder realizar a futuro un estudio de haplotipos en la población, que permita comprobar el efecto fundador.

Se puede observar al comparar con otros países, que en la mayoría de países la frecuencia de esta mutación es muy baja, incluso en estudios en donde solo se estudiaron pacientes con hipercolesterolemia familiar o ECV prematuros. (Ver tabla 7).

La población de Guatemala, posee un fuerte componente genético y único, como lo es la fuerte ascendencia maya. Ya se han realizado otros estudios en este país en donde se han encontrado frecuencias únicas en nuestra población. La etnia maya se encuentra muy



Informe final de Proyecto de Investigación

conservada en ciertas regiones del país, especialmente en la región del occidente (Carranza et al., 2016).

En un estudio realizado por Martinez-Gonzalez, et al en el año 2016, se recolectaron muestras de sangre de 200 donadores no relacionados entre sí, de distintas poblaciones mayas de Guatemala: Kaqchiquel (n =50), K'iche' (n = 50), Mam (n =50) y Q'eqchi' (n = 50). Ese es uno de los primeros estudios realizados en la población de Guatemala maya. Como resultado se obtuvo que las poblaciones mayas guatemaltecas evaluadas se encuentran genéticamente muy cercanas entre sí (Martinez-Gonzalez et al., 2016). Y que en las poblaciones mestizas también existe un fuerte componente de la población maya (Aguilar-Velázquez et al., 2019; Martinez-Gonzalez et al., 2016). Los resultados de esta investigación confirman la fuerte influencia de la etnia maya en toda la población de Guatemala, lo que hace que esta población posea características genéticas únicas y diferente a otras poblaciones. Lo anterior respalda la importancia de realizar estudios genéticos en nuestro país, para conocer frecuencias de genes y de enfermedades que sean características en la población guatemalteca.

La única población que mostró frecuencias del gen APOB comparables a Guatemala, es la población Amish, la cual posee una frecuencia de heterocigotos del 12%. En el estudio realizado por Khoury MJ, et al, en el año 1987, se incluyeron 841 asintomáticos de la población Amish, conocida por ser muy cerrada, con estilos de vida muy independientes. Se determinó que la frecuencia de matrimonios entre personas relacionadas entre sí ha aumentado a un 37 %, es decir que existe una mayor endogamia dentro de la población Amish (Khoury et al., 1987). La endogamia produce que se incremente la frecuencia de algunas enfermedades genéticas, y por lo tanto esta puede ser la causa de una frecuencia tan alta de la mutación en el gen APOB estudiada.



Informe final de Proyecto de Investigación

Tabla 5. Comparación de frecuencias de las variantes en APOE en distintas poblaciones

PAIS	E2 (%)	E3(%)	E4(%)	OBSERVACIONES
LATINOAMERICA				
Guatemala (2025)	1.2	83.8	14.8	Pacientes con ECV
Colombia (Ruiz et al., 2016)	1.8	85	13	Pacientes con ECV
México (Gamboa et al., 2008)	1.6	90.7	7.7	Pacientes con ECV
Brasil (Mendes-Lana et al., 2007)	8	72	20	Pacientes con ECV
México (Perezcano et al., 2023)	4.5	82.9	12.5	Pacientes con ECV
Central America (González et al., 2018)	3.9	85.2	11.0	Población General
Cuba (González et al., 2018)	6.5	80.9	12.6	Población General
República Dominicana (González et al., 2018)	8.6	73.9	17.5	Población General
Puerto Rico (González et al., 2018)	5.2	81.5	13.3	Población General
CHINA				
China (Wang et al., 2006)	7.2	79.4	13.4	Pacientes con ECV
China (Xu et al., 2016)	4.0	90.0	6.0	Pacientes con ECV
EUROPA				
Alemania (Heide et al., 2009)	4.5	83.5	12.0	Pacientes con ECV
Grecia (Kolovou et al., 2009)	4.3	87.1	8.7	Pacientes con ECV
Turquía (AYDOGAN et al., 2009)	4.9	84.1	11.0	Pacientes con ECV
España (Toribio-Fernández et al., 2024b)	6	84.4	9.6	Pacientes con ECV
NORTE AMERICA				
EE.UU (Sapkota et al., 2015)	3.6	88.9	7.5	Pacientes con ECV
EE.UU. African Americans (CAD) (Anuurad et al., 2006)	9.4	62.8	27.7	Pacientes con ECV
AFRICANOS				
Zambia (Africa) (Atadzhanov et al., 2014b)	13.8	59.5	26.7	Pacientes con ECV
Afro-Caribbeans (Larifla et al., 2017)	8.0	70.0	22.0	Pacientes con ECV

Informe final de Proyecto de Investigación

Tabla 6. Evaluación de equilibrio de Hardy-Weinberg para la variante Arg3500Gln ApoB

Genotipo	Observado	Esperado	Diferencia	Valor de P*
AA	60	59.51	+0.49	0.4
Aa	10	10.99	-0.99	
aa	1	0.51	+0.49	

* χ^2

Tabla 7. Comparación de frecuencias de la mutación en gen APOB en distintas poblaciones

	Heterocigoto (%)	Homocigoto (%)	Genotipo silvestre (%)	Observaciones
Latinoamérica				
Guatemala	14	1.4	85	Pacientes con ECV y sospecha de HF
Uruguay (Mehta et al., 2016)	2.81	0.0	97.2	Paciente con HF
México (Mehta et al., 2016)	1.69	0.0	98.3	Paciente con HF
Brasil (Mehta et al., 2016)	2.8	0.0	97.2	Paciente con HF
Argentina (Mehta et al., 2016)	0.0	0.0	100	Paciente con HF
Colombia (Mehta et al., 2016)	0.0	0.0	100	Paciente con HF
Perú (Mehta et al., 2016)	0.0	0.0	100	Paciente con HF
Chile (Mehta et al., 2016)	0.0	0.0	100	Paciente con HF
Japón (Hori et al., 2020)	0.5	0.0	99.5	
Europa				
Dinamarca (Nne et al., 1998)	0.07	0.0	99	Pacientes con ECV
Polonia (Bednarska-Makaruk et al., 2001)	3.7	0.0	96.3	Paciente con HF
Suiza (Miserez, et al., 1994)	5	0.0	95	Pacientes con ECV y HF
Alemania (Andersen et al., 2016)	0.1	0.0	99	Pacientes con ECV y HF
República Checa (Chmara et al., 2010)	6.6	0.0	93.4	Paciente con HF
Francia (Viola et al., 2001)	1.83	0.0	98.17	Paciente con HF
España (Castillo et al., 2002)	1.4	0.0	98.6	Paciente con HF
Norteamérica				
EUA (Amish) (Shen et al., 2010)	12	Raros	88	Efecto fundador. Pacientes con ECV
Asia				
China (Teng et al., 2000)	0.3	0.0	99.7	

Informe final de Proyecto de Investigación

A continuación, se presenta la descripción de casos y los árboles genealógicos de los pacientes positivos para alguna de las variantes y mutaciones estudiadas.

Paciente No. 54: Paciente de sexo femenino, con 55 años de edad, originaria de Chiquimula. Es heterocigota para la variante Arg3500Gln en el gen APOB. La paciente está diagnosticada con síndrome coronario agudo. Dentro de los factores de riesgo adicionales, la paciente padece diabetes e hipertensión arterial. Recibe medicamento para reducir los niveles de colesterol en la sangre. Fue diagnosticada hace menos de 1 año con IAM, a la edad de 55 años. Consume alimentos ricos en grasa, no fuma ni bebe alcohol. Pesa 74.4 kilogramos y mide 146 cm. IMC calculado de 34.5, lo que indica que la paciente es obesa. En la figura No. 3, se puede observar que un hermano falleció y tuvo infarto agudo al miocardio.

Análisis: Esta paciente sufrió un IAM a edad temprana (55 años). Posee la variante heterocigota en el gen APOB. Además, posee otros factores de riesgo que incrementan la presencia de ECV como obesidad, hipertensión arterial, diabetes y alimentación alta en grasa. Por lo tanto, posee una mezcla de factores genético con factores ambientales.

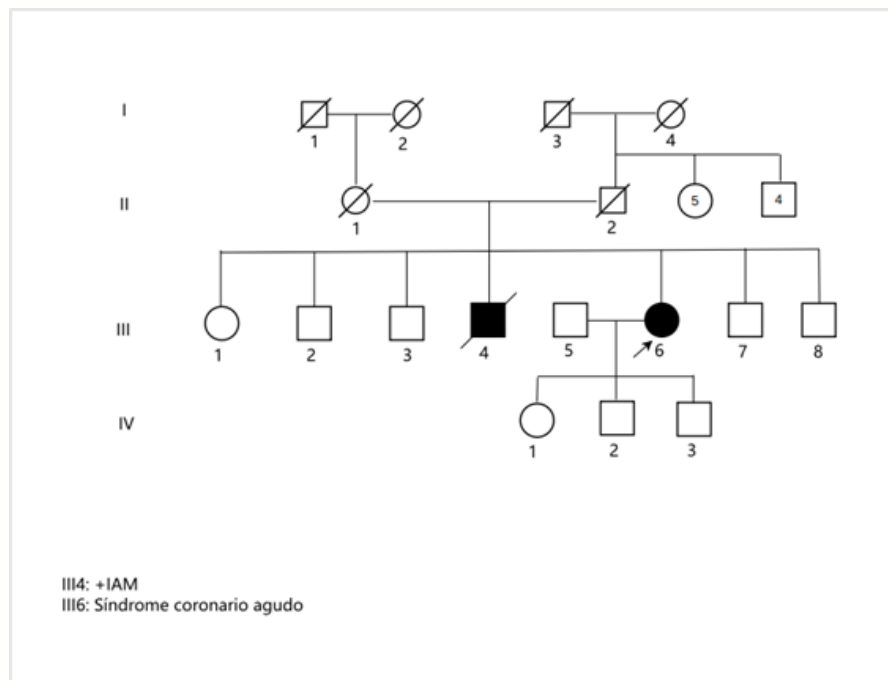


Figura 3. Árbol genealógico del paciente 54, heterocigoto para la variante APOB Arg3500Gln

Informe final de Proyecto de Investigación

Paciente No. 41: Paciente femenina de 42 años originaria de Alta Verapaz. Esta paciente posee el genotipo E3/E4 en el gen APOE y la mutación heterocigota Arg3500Gln en el gen APOB. La paciente tiene hipertensión y toma medicamentos para reducir los niveles de colesterol. Con diagnóstico de angina y cardiopatía isquémica. La edad de diagnóstico fue a los 34 años. Consume una dieta alta en grasa y su actividad física es baja. No bebe alcohol ni fuma. Tiene arco senil. Pesa 85 kilogramos y mide 155 cm. IMC de 35.4. En la Figura No. 4, se puede observar que posee familiares que han muerto de IAM, “paro cardíaco”, y que además tienen hipertensión. Se observa una fuerte historia familiar de cardiopatías isquémicas.

Análisis: Esta paciente posee dos factores genéticos que predisponen a ECVp, ya que se le encontraron variantes en APOE y APOB. Dentro de otros factores de riesgo, sufre hipertensión arterial, consume alimentos ricos en grasa, casi no realiza actividad física y es obesa. Por lo tanto, tiene una mezcla de factores genéticos con ambientales. Es la única paciente que presentó arco senil. En la historia familiar se puede destacar que tres familiares más han padecido ECV.

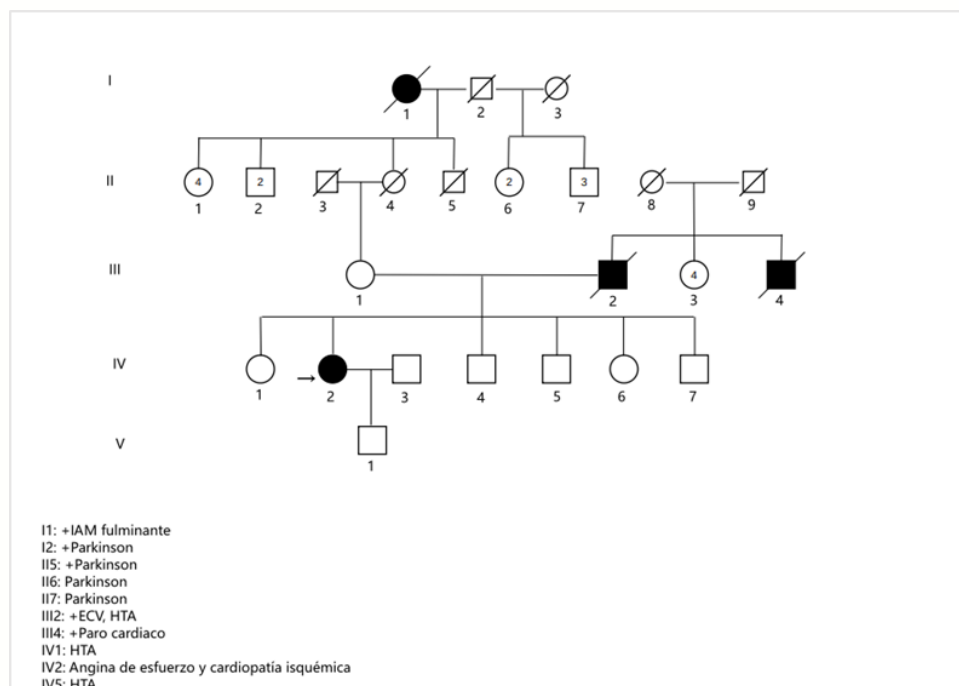


Figura 4. Árbol genealógico del paciente 41, heterocigoto para la variante APOB Arg3500Gln y Genotipo E3/E4 del gen APOE

Informe final de Proyecto de Investigación

Paciente No. 26: Paciente de sexo femenino, de 42 años de edad, originaria de El progreso. Presenta la variante E3/E4 del gen APOE. Padece hipertensión arterial y toma medicamento para reducir los niveles de colesterol. La enfermedad cardiovascular se le diagnosticó a la edad de 42 años a partir de un IAM. Come dieta baja en grasa, y realiza poca actividad física. No fuma ni bebe alcohol. Pesa 75 kilogramos y mide 162 cm. IMC de 28.6. Los niveles de colesterol total son de 150.6 mg/dl y de colesterol LDL de 67.2 mg/dl. Niveles de triglicéridos en 152.9 mg/dl, y niveles de glucosa en 110.3 mg/dl. En la Figura No. 5, se puede observar que, sí hay historia familiar por ambos lados, sus abuelos padecieron IAM y cardiopatía, y también se observa historia familiar de hipertensión arterial.

Análisis: Esta paciente tuvo un IAM a edad muy temprana (42 años), hecho que confirma la influencia de la variante E3/E4 del gen APOE en ECVp. Posee otros factores de riesgo como baja actividad física, hipertensión arterial y sobrepeso. La combinación de factores genéticos y ambientales aumentan el riesgo de ECV. Además, posee historia familiar en ambos lados de la familia.

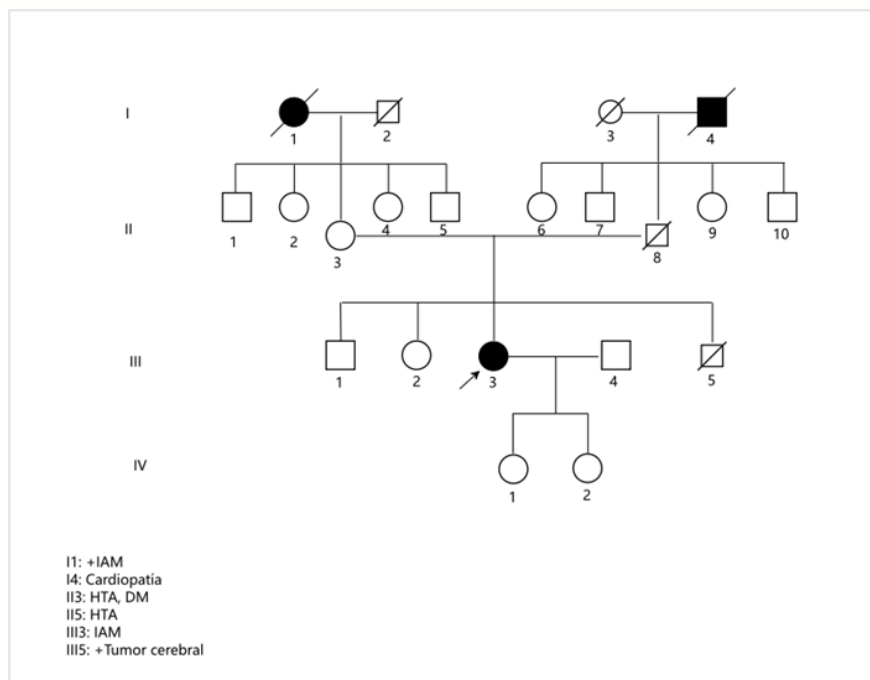


Figura 5. Árbol genealógico del paciente 26, Genotipo E3/E4 del gen APOE

Informe final de Proyecto de Investigación

Paciente No. 14: El paciente es de sexo masculino, de 55 años de edad, originario de Jutiapa. Este paciente tiene el genotipo E3/E4 en el gen APOE y la mutación heterocigota Arg3500Gln en el gen APOB. El paciente padece hipertensión arterial y recibe medicamento para reducir los niveles de colesterol. Fue diagnosticado con nalgina de pecho a los 54 años. No realiza actividad física, y consume alimentos bajos en grasa. No fuma ni bebe alcohol. Pesa 61.8 kilogramos y mide 158 cm. Se le diagnosticó enfermedad coronaria. Se documentó niveles de colesterol total en 221.7 mg/dl. Colesterol LDL en 108.4 mg/dl y HDL en 43.8 mg/dl, triglicéridos en 212.8 mg/dl. Niveles de glucosa pre prandial en 101.4 mg/dl. En la figura No. 6, se puede observar la presencia de ECV en al menos un familiar de la segunda y tercera generación. En total tres han tenido ECV.

Análisis: El paciente tiene los dos genes alterados, por lo que tiene mayor riesgo de ECVp, él fue diagnosticado con enfermedad coronaria a los 54 años. Además, presenta otros factores de riesgo como hipertensión arterial y no realiza actividad física, El nivel de colesterol total y LDL se encuentran elevados, aun recibiendo medicamentos para reducir los niveles de colesterol. y tiene una fuerte historia familiar en cada una de las tres generaciones.

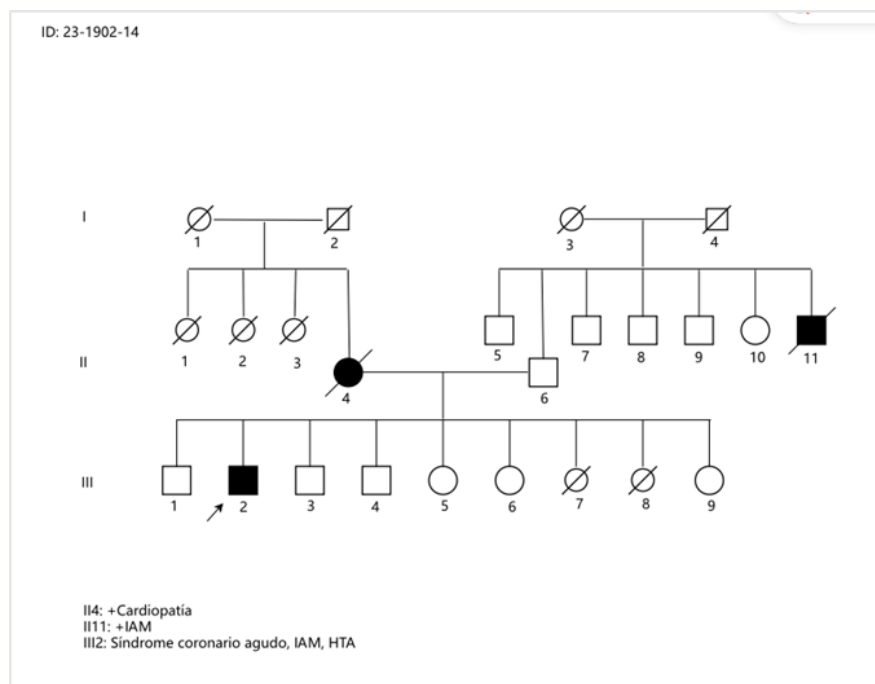


Figura 6. Árbol genealógico del paciente 14, heterocigoto para la variante APOB Arg3500Gln y Genotipo E3/E4 del gen APOE

Informe final de Proyecto de Investigación

Paciente No. 70: Paciente de sexo femenino de 53 años de edad, originaria de Guatemala. Esta paciente presenta el genotipo E4/E4 en el gen APOE y la mutación heterocigota Arg3500Gln en el gen APOB. Sufre hipertensión arterial y toma medicamento para disminuir los niveles de colesterol. Con diagnóstico de cardiopatía isquémica; edad de diagnóstico, 53 años. Consume alimentos ricos en grasa y realiza baja actividad física. Alguna vez ha ingerido alcohol y fumado. Pesa 68 kg y mide 142 cm. IMC=33.7. En la figura No. 7, se puede observar que si existe historia familiar en ambos padres y un tío.

Análisis: La paciente posee variantes en ambos genes. Y en APOE es homocigoto, lo que incrementa más el riesgo de ECVp. La paciente fue diagnosticada a los 53 años con cardiopatía isquémica. Tiene factores de riesgo ambientales, como consumo de dieta alta en grasa, baja actividad física, hipertensión arterial y obesidad. La combinación de factores genéticos y ambientales influyó en un ECV prematuro. Posee historia familiar en dos generaciones.

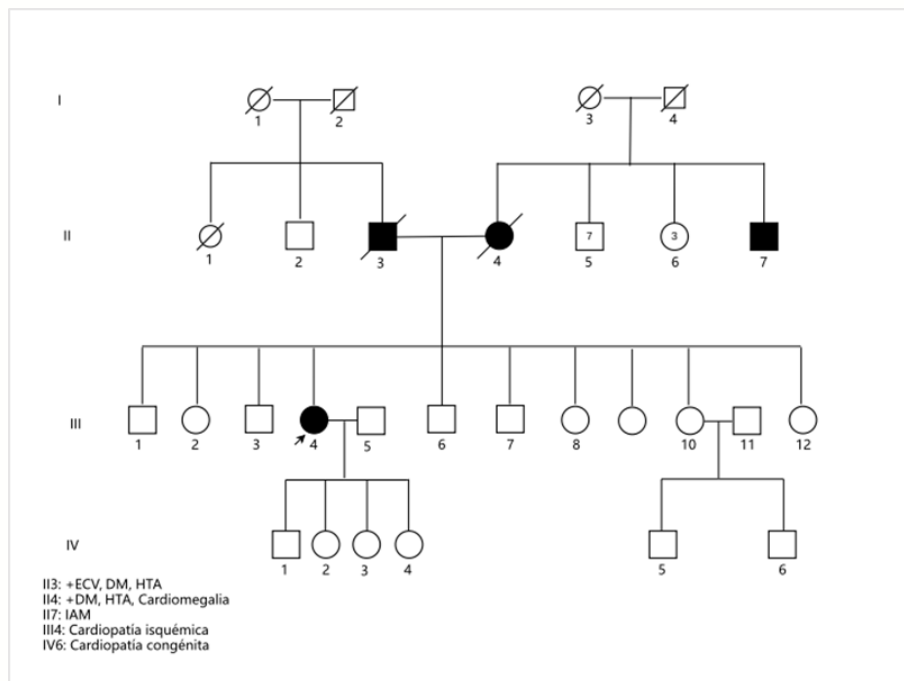


Figura 7. Árbol genealógico del paciente 70, heterocigoto para la variante APOB Arg3500Gln y Genotipo E4/E4 del gen APOE

Informe final de Proyecto de Investigación

Paciente No. 30: Paciente de sexo masculino, de 48 años de edad, originario del departamento de Guatemala. El paciente posee el genotipo E3/E4 del gen APOE. El paciente sufre de hipertensión arterial y toma medicamentos para reducir niveles de colesterol. Fue diagnosticado con IAM a la edad de 42 años. Consume alimentos bajos en grasa y realiza actividad física. No fuma ni bebe alcohol. Pesa 75 kilogramos, y mide 162 cm, tiene un IMC de 28.6. Los niveles de colesterol total son 150.6 mg/dl, nivel de HDL de 45.1 y de LDL 67.2 mg/dl. Niveles de triglicéridos de 152.9 mg/dl, el nivel de glucosa en ayunas 110.3 mg/dl. En la figura No. 8, se puede observar que el paciente tiene fuerte historia familiar. de ECV y dislipidemias.

Análisis: el paciente tiene una variante de riesgo en el gen APOE. Además, presenta otros factores de riesgo como hipertensión arterial y sobrepeso. Los niveles de colesterol se encuentran normales, debido a que recibe medicamento para reducir los niveles. En el árbol genealógico, se observa una fuerte historia familiar, con un afectado en cada una de las tres generaciones.

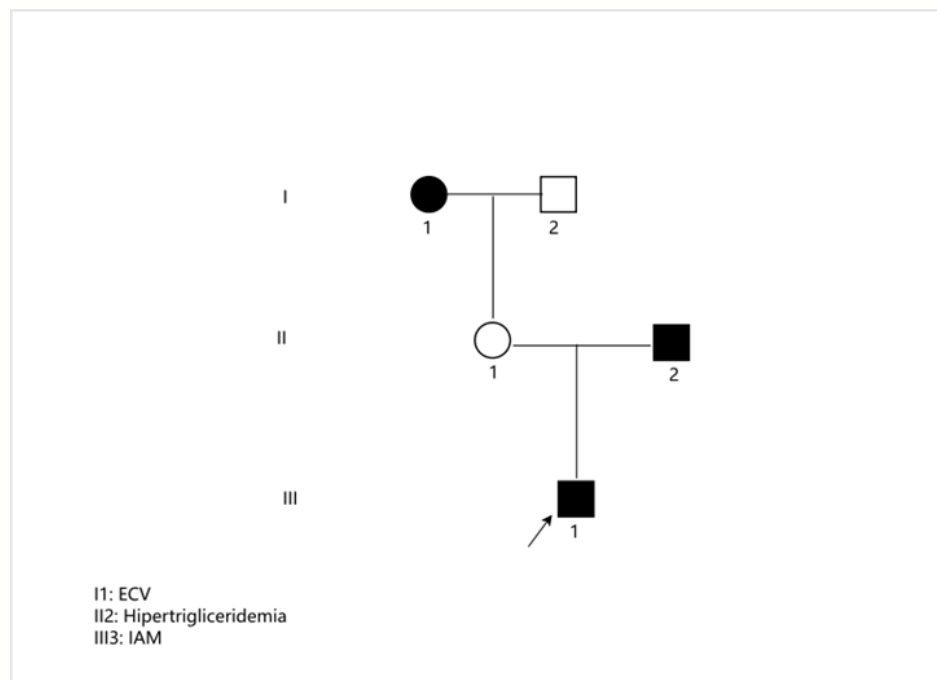


Figura 8. Árbol genealógico del paciente 30, Genotipo E3/E4 del gen APOE

Informe final de Proyecto de Investigación

Paciente No. 66: Este paciente es de sexo masculino con edad de 42 años, originario del departamento de Guatemala. Tiene el genotipo E3/E4 del gen APOE. El paciente padece de hipertensión arterial y toma medicamentos para reducir niveles de colesterol. Fue diagnosticado a los 41 años de síndrome coronario agudo. Realiza baja actividad física y consume alimentos altos en grasa. No fuma ni bebe alcohol. Presenta xantomas. Pesa 74.4 kilogramos y mide 162 cm. IMC de 28.3. Tiene niveles de colesterol total de 133.5 mg/dl. De HDL de 53.2 mg/dl, de LDL de 61.4. niveles de triglicéridos en 85.4 mg/dl y glucosa en ayunas en 95.1 mg/dl. En la figura No. 9, se puede observar que tiene historia familiar de ECV, con dos familiares más, que han padecido IAM.

Análisis: Este paciente posee la variante E3/E4 para APOE, además tiene otros factores de riesgo como baja actividad física, alimentos altos en grasa, hipertensión y sobrepeso. En este paciente se observó la presencia de xantomas, los cuales son característicos de pacientes con hipercolesterolemia familiar. Los niveles de colesterol, triglicéridos y glucosa son normales, sin embargo, el paciente recibe medicamentos para bajar los niveles de colesterol. La historia familiar de ECV se confirma con el árbol genealógico.

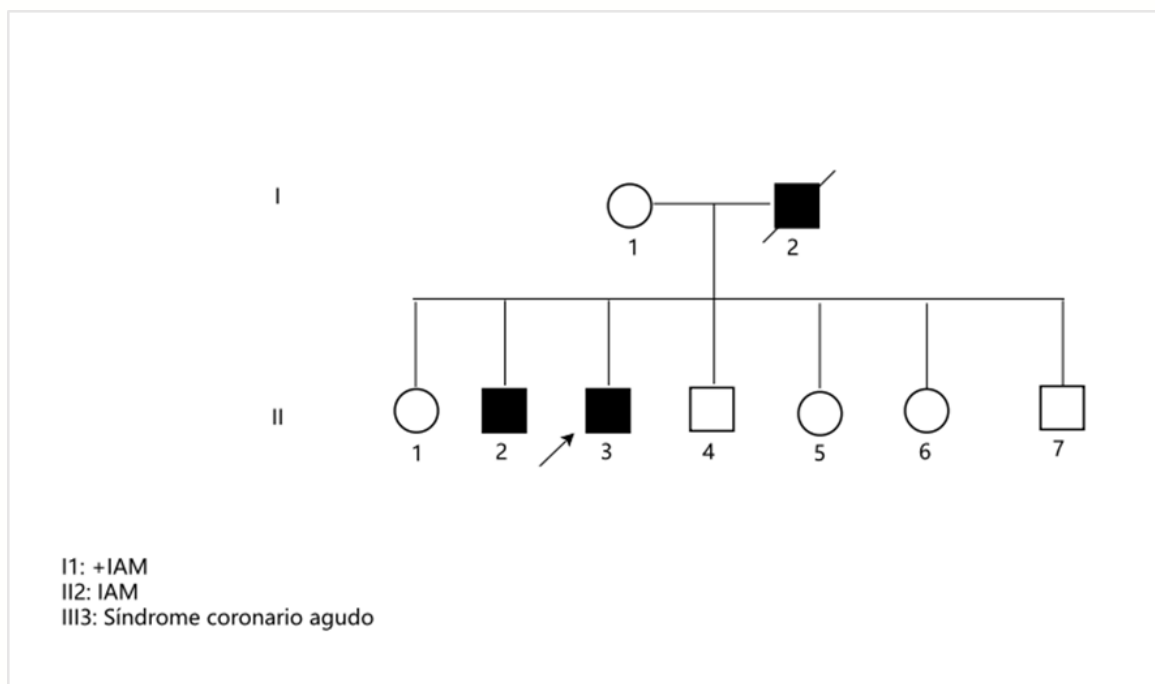


Figura 9. Árbol genealógico del paciente 66, Genotipo E3/E4 del gen APOE

Informe final de Proyecto de Investigación

Paciente No. 15: Es una paciente femenina de 62 años de edad, originaria del departamento de Guatemala. Tiene el genotipo E3/E4 del gen APOE. Padece de diabetes e hipertensión arterial y toma medicamentos para reducir el colesterol. Diagnóstico de cardiopatía isquémica a los 56 años. Realiza baja actividad física y consume alimentos bajos en grasa. Alguna vez ha fumado y no consume alcohol. Peso 87.88 kilogramos, talla 163 cm. IMC de 33.1. Tiene los niveles de triglicéridos en 348 mg/dl y los de glucosa en 77 mg/dl. En la Figura No. 10, se puede observar que existe una fuerte historia familiar que proviene del lado materno. La madre y dos hermanos han padecido ECV.

Análisis: La paciente posee genotipo E3/E4 del gen APOE, y además tiene otros factores de riesgo como diabetes, hipertensión arterial, baja actividad físicas, consume alimentos altos en grasa, y presenta obesidad. En el árbol genealógico se observa una clara influencia familiar.

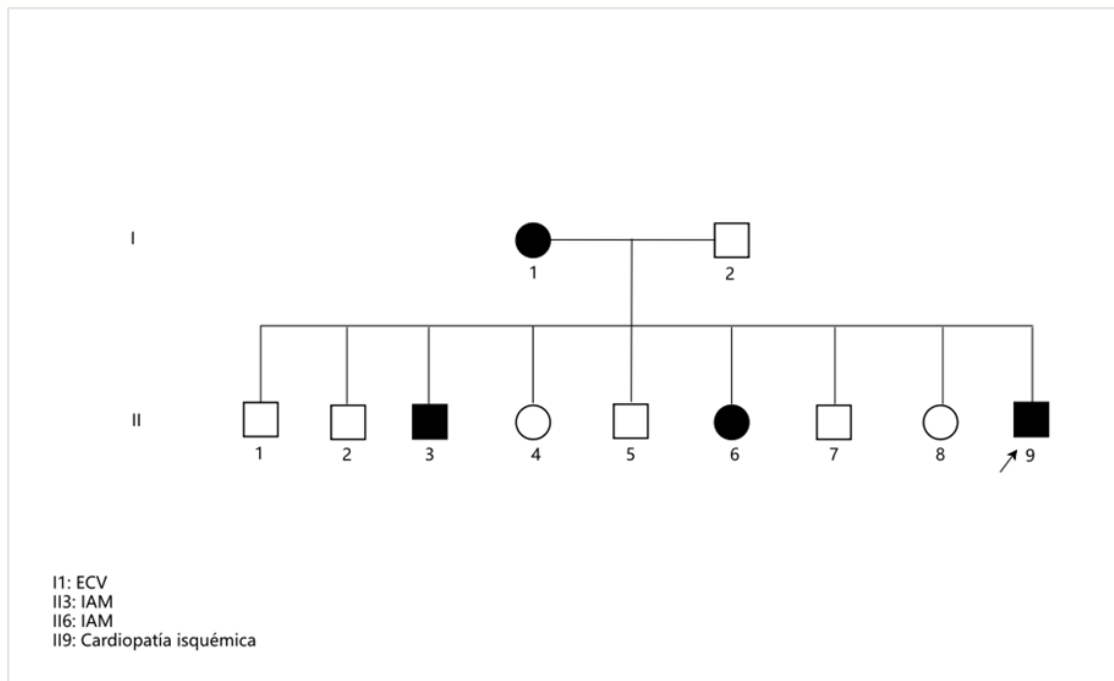


Figura 10. Árbol genealógico del paciente 15, Genotipo E3/E4 del gen APOE

Informe final de Proyecto de Investigación

Paciente No. 6: Paciente de sexo femenino de 61 años de edad, originaria del departamento de Guatemala. Tiene el genotipo E2/E2 del gen APOE. Padece de hipertensión arterial y toma medicamentos para reducir el colesterol. con diagnóstico de cardiopatía isquémica a los 59 años de edad. No realiza actividad física y come alimentos bajos en grasa. No fuma ni bebe alcohol. Pesa 82.5 kilogramos y mide 151 cm. IMC de 36.2. Tiene niveles de colesterol total de 183.5 mg/dl, de HDL de 42.5 y LDL de 119 mg/dl. Los niveles de triglicéridos en 88.1 mg/dl. En la figura No. 11, se puede observar que tiene historia familiar de cardiopatía isquémica y aterosclerosis.

Análisis: Este fue el único caso que tuvo el genotipo E2/E2, y tuvo una cardiopatía a los 59 años de edad. Además, tiene otros factores de riesgo como hipertensión arterial, no actividad física, consume alimentos ricos en grasa y obesidad. En el árbol genealógico se observa al menos un afectado en dos generaciones.

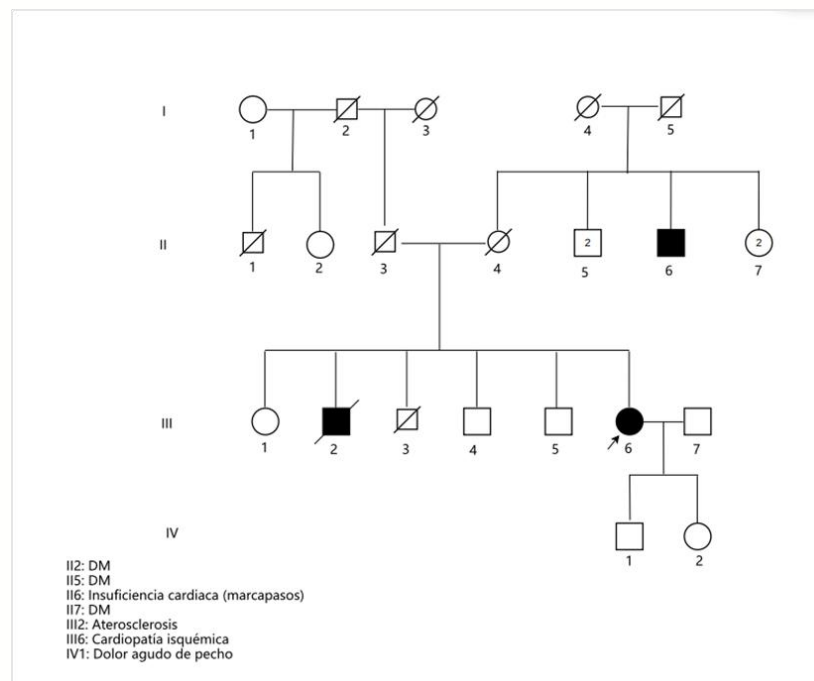


Figura 11. Árbol genealógico del paciente 6, Genotipo E2/E2 del gen APOE

Informe final de Proyecto de Investigación

Paciente No. 58: Paciente femenino de 65 años de edad, originaria del departamento de Guatemala. La paciente es homocigota para la variante APOB Arg3500Gln. No padece de diabetes, ni de hipertensión arterial, y no toma medicamento para reducir niveles de colesterol. Tuvo IAM a los 65 años de edad. Realiza baja actividad física y consume alimentos bajos en grasa. No fuma ni bebe alcohol. Tiene un peso de 55 kilogramos y mide 152 cm. Posee niveles de colesterol total de 225 mg/dl. Niveles de HDL en 46 mg/dl y LDL en 174 mg/dl. Niveles de triglicéridos de 72 mg/dl, niveles de glucosa en ayunas en 147 mg/dl. En la figura No. 12, se puede observar una fuerte historia familiar, y en todas las generaciones hay al menos un afectado. Dos hermanos han sufrido IAM y también tiene historia familiar de hipercolesterolemia.

Análisis: Esta paciente fue el único homocigoto para APOB, tuvo IAM a los 65 años de edad y además posee otros factores de riesgo como: baja actividad física. y consumo de alimentos ricos en grasa. Aunque la paciente toma medicamentos para reducir el colesterol, tiene elevados los niveles de colesterol total y LDL, esto se debe a la presencia de homocigosidad, ya que eso incrementa los niveles de colesterol, además, posee historia familiar en las tres generaciones.

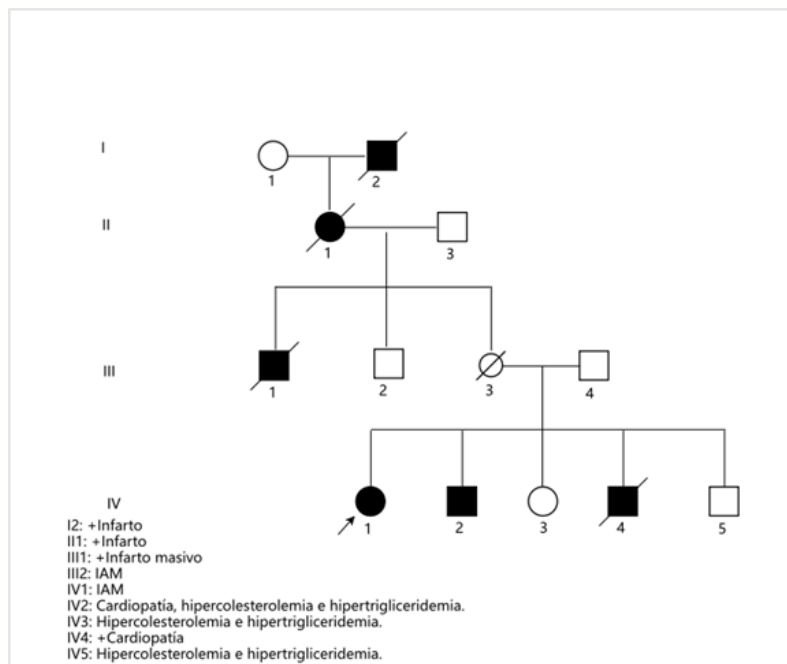


Figura 12. Árbol genealógico del paciente 58, homocigoto para la variante APOB Arg3500Gln

Informe final de Proyecto de Investigación

Paciente No. 47: Paciente femenino de 37 años de edad, originaria de Guatemala. Tiene genotipo E3/E4 del gen APOE. Padece de hipertensión arterial y toma medicamentos para reducir los niveles de colesterol. Diagnóstico de cardiopatía isquémica a los 36 años de edad. No realiza actividad física y consume alimentos bajos en grasa. Alguna vez ha fumado y consumido alcohol. Pesa 85 kilogramos y mide 151 cm. IMC de 37.3 Con niveles de colesterol total de 157 mg/dl. De HDL en 43.5 y LDL en 107.5 mg/dl. Niveles de triglicéridos de 172 mg/dl y de glucosa en ayunas de 116 mg/dl. En la figura No. 13, Se puede observar que su madre también fue diagnosticada con ECV.

Análisis: La paciente tiene una variante en el gen APOE, además presenta otros factores de riesgo como hipertensión arterial, no hace actividad física y tiene obesidad. Los niveles de LDL están ligeramente elevados, pero la paciente toma medicamentos para reducir los niveles de colesterol. En el árbol se observa otro familiar con ECV.

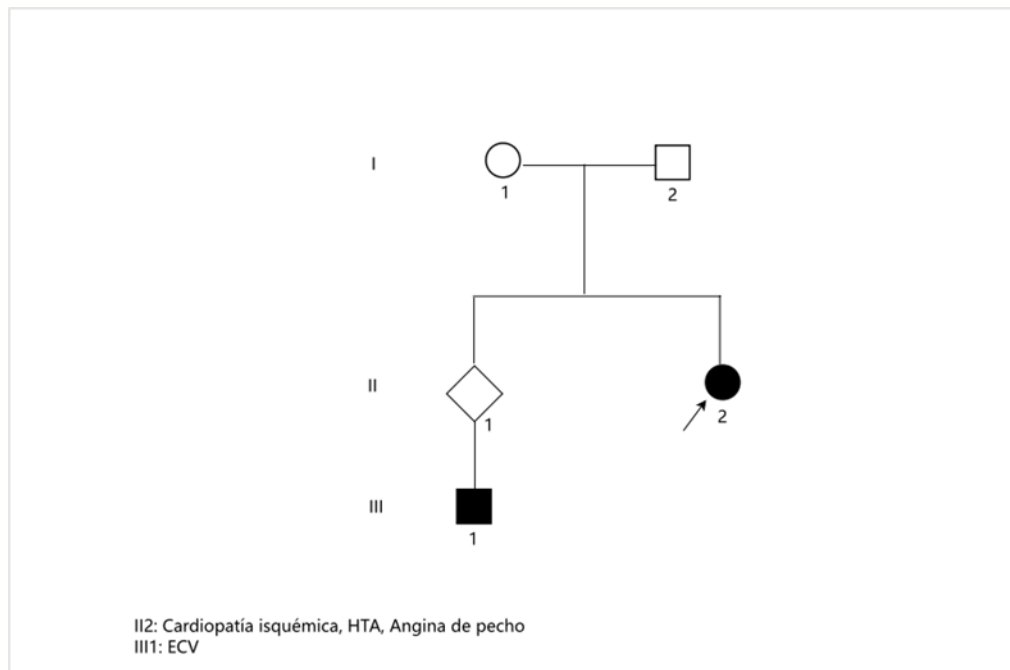


Figura 13. Árbol genealógico del paciente 47, Genotipo E3/E4 del gen APOE

Informe final de Proyecto de Investigación

Paciente No. 57: Paciente masculino de 55 años de edad, originario de Quetzaltenango, con genotipo E3/E4 del gen APOE. Padece hipertensión arterial, diabetes y toma medicamentos para reducir los niveles de colesterol. Diagnóstico de IAM a los 55 años de edad. No realiza actividad física y consume alimentos ricos en grasa. Alguna vez ha fumado y bebido alcohol. Pesa 76 kilogramos y mide 169 cm. IMC de 26.6. En la figura No. 14, se puede observar que posee historia familiar de IAM e hipertensión arterial.

Análisis: El paciente tiene una variante para APOE y otros factores de riesgo como hipertensión arterial y diabetes, no realiza actividad física, consume alimentos ricos en grasa y sobrepeso. En el árbol genealógico se observa al menos un afectado en tres generaciones seguidas.

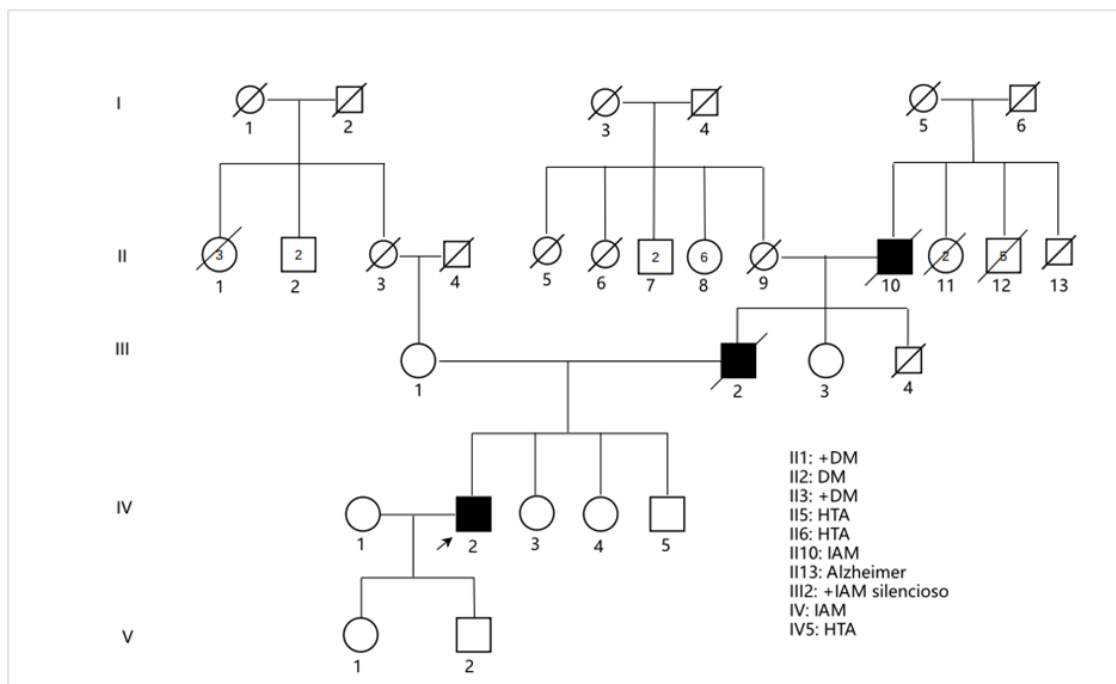


Figura 14. Árbol genealógico del paciente 57, Genotipo E3/E4 del gen APOE

Informe final de Proyecto de Investigación

Paciente No. 63: Paciente masculino de 56 años de edad, originario de Guatemala con genotipo E3/E4 del gen APOE. Padece hipertensión arterial, no toma medicamentos para reducir los niveles de colesterol. Tiene diagnóstico de dislipidemia familiar desde los 40 años. No realiza actividad física y consume alimentos altos en grasa. Pesa 74.09 kilogramos y mide 173 cm. IMC 24.8 En la figura No. 15, se puede observar una fuerte historia familiar de dislipidemias.

Análisis: el paciente posee una variante en el gen APOE, y además otros factores de riesgo como hipertensión arterial, no realiza actividad física y consume alimentos ricos en grasa. Si bien no ha desarrollado un ECV prematuro, cuenta con una fuerte historia familiar de dislipidemias con varios afectados en cada una de las generaciones.

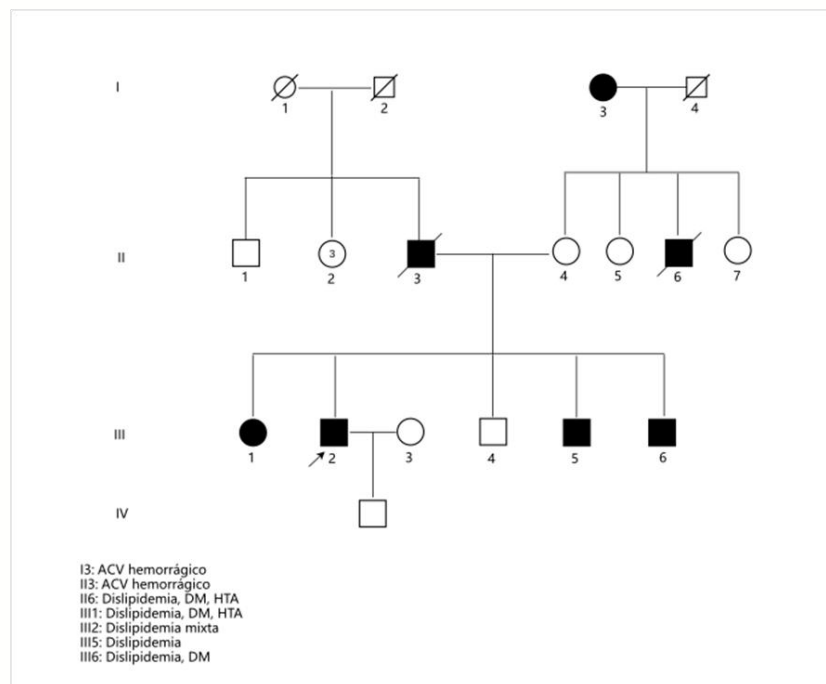


Figura 15. Árbol genealógico del paciente 63, Genotipo E3/E4 del gen APOE

Informe final de Proyecto de Investigación

10. Propiedad intelectual

Licencia Creative Commons CC 4.0: Esta licencia permite que los usuarios utilicen el contenido con la condición de otorgar crédito al creador original. Se permite su uso no comercial, así como la posibilidad de remezclar, adaptar o desarrollar nuevas obras derivadas, siempre y cuando se mantenga la misma licencia.

11. Beneficiarios directos e indirectos

Tabla 8. Beneficiarios directos e indirectos de la investigación

Resultados, productos o hallazgos	Beneficiarios directos (institución, organización, sector académico o tipo de personas)	Número de beneficiarios directos	Beneficiarios indirectos (institución, organización, sector académico o tipo de personas)	Número de Beneficiarios indirectos
Frecuencia de las variantes E2, E3 y E4 en el gen APOE	Pacientes adultos menores de 55 años en hombres y 65 años en mujeres, que presenten dislipidemia, que se sospeche sea de origen genético y que hayan o no tenido ya un evento cardiovascular a edad temprana. Así como también se incluirán pacientes que posean algún familiar con evento cardiovascular prematuro.	250 (71 pacientes y sus familiares)	Personas con dislipidemias y/o enfermedad cardiovascular temprana	36.000 aproximadamente (38% de incidencia de enfermedad cardiovascular prematura en la población guatemalteca)
Frecuencia de la variante Arg3527Gln en el gen APOB	Pacientes adultos menores de 55 años en hombres y 65 años en mujeres, que presenten dislipidemia, que se sospeche sea de origen genético y	250 (71 pacientes y sus familiares)	Personas con dislipidemias y/o enfermedad cardiovascular temprana	36.000 aproximadamente (38% de incidencia de enfermedad cardiovascular prematura en la



Informe final de Proyecto de Investigación

Tabla 8. Beneficiarios directos e indirectos de la investigación

Resultados, productos o hallazgos	Beneficiarios directos (institución, organización, sector académico o tipo de personas)	Número de beneficiarios directos	Beneficiarios indirectos (institución, organización, sector académico o tipo de personas)	Número de Beneficiarios indirectos
	que hayan o no tenido ya un evento cardiovascular a edad temprana. Así como también se incluirán pacientes que posean algún familiar con evento cardiovascular prematuro.			población guatemalteca)
Descripción de variables demográficas, clínicas y de laboratorio de los pacientes seleccionados.	Pacientes adultos menores de 55 años en hombres y 65 años en mujeres, que presenten dislipidemia, que se sospeche sea de origen genético y que hayan o no tenido ya un evento cardiovascular a edad temprana. Así como también se incluirán pacientes que posean algún familiar con evento cardiovascular prematuro.	250 (71 pacientes y sus familiares)	Personas con dislipidemias y/o enfermedad cardiovascular temprana	36.000 aproximadamente (38% de incidencia de enfermedad cardiovascular prematura en la población guatemalteca)



Informe final de Proyecto de Investigación

12. Estrategia de divulgación y difusión de los resultados

Tabla 9. Actividades de divulgación realizadas o por realizar		
	Sí	No
Presentación TV		
Entrevistas radiales		
Podcast		
Entrevista DIGI		
Recursos audiovisuales	X	
Congresos científicos nacionales o internacionales	X	
Talleres		
Publicación de libro		
Publicación de artículo científico	X	
Divulgación por redes sociales institucionales		
Presentación pública	X	
Presentación autoridades USAC	X	
Presentación a beneficiarios directos	X	
Entrega de resultados	X	
Docencia en grado	X	
Docencia postgrado	X	
Póster científico		
Trifoliales		
Conferencias	X	
Otro (describa)		

13. Contribución a las Prioridades Nacionales de Desarrollo (PND)

Según las metas de las Prioridades Nacionales de Desarrollo (PND) El presente estudio respondió al objetivo 3 “Salud y bienestar: Garantizar una vida sana y promover el bienestar para todos en todas las edades, y a la meta 3.4: “Para 2030, reducir en un tercio la mortalidad prematura por enfermedades no transmisibles mediante la prevención y el tratamiento...”. También se contribuye a la meta E2P4M1 de las Prioridades Nacionales de Desarrollo (PND), en el apartado acceso a servicios de salud: “Reducir la carga de las principales enfermedades infecciosas, parasitarias y crónico degenerativas, con base en los datos institucionalizados y homologados del sector salud”.

- a) 3.4.1 Tasa de mortalidad atribuida a las enfermedades cardiovasculares, el cáncer, la diabetes o las enfermedades respiratorias crónicas.



Informe final de Proyecto de Investigación

- b) E2P4M1I2 Prevalencia de enfermedades infecciosas y crónico degenerativas (diabetes, influenza, neumonía, diarrea, hepatitis A, B, C, D, VIH) según el nivel de desagregación disponible.

El presente proyecto buscó contribuir a la disminución de la mortalidad prematura por enfermedades cardiovasculares, a mediano y largo plazo, mediante la incorporación de los análisis genéticos de APOE y APOB en pacientes con sospecha de riesgo genético de dislipidemia atendidos en los servicios de salud públicos y de UNICAR.

14. Otras contribuciones del proyecto al desarrollo

15. Vinculación

El presente proyecto se realizó en vinculación de la Facultad de Ciencias Médicas de la Universidad de San Carlos de Guatemala, la Unidad de Cirugía Cardiovascular de Guatemala -UNICAR-, y con un centro de diagnóstico privado de Guatemala. Existe una carta de entendimiento entre UNICAR y la USAC, a través de la Facultad de Ciencias Médicas, que incluye la coordinación de actividades de investigación, suscrita en 2009 y que a la fecha sigue vigente. Asimismo, existe una carta de entendimiento entre la Facultad de Ciencias Médicas de la USAC y el centro privado TecniScan de Guatemala S.A., para la realización de investigación científica en beneficio de la sociedad guatemalteca. Las tres instituciones colaboraron desde el ámbito de sus competencias para la realización de este estudio. Ambas cartas de entendimiento se presentaron al momento de hacer la propuesta de investigación.



Informe final de Proyecto de Investigación

16. Conclusiones

1. Se encontró la presencia de las variantes E2, E3 o E4 en el gen APOE, o de la variante Arg3527Gln en el gen APOB en 23 de los 71 participantes (32%), 6 de ellos con variantes en ambos genes.
2. La frecuencia de los alelos en el gen APOE fue de 1.2% para el alelo E2, 83.8% para el alelo E3 y 14.8% para el alelo E4, mientras que la frecuencia observada de la variante Arg3500Gln del gen APOB fue de 14% heterocigotos y 1.4% homocigotos, mayor que en otros países, lo que sugiere un efecto fundador posiblemente por la presencia importante de la genética maya en el país.
3. La mediana de la edad de los participantes fue de 53 años (RIQ 48, 58), el 35% con educación universitaria, el 21% trabaja fuera de casa. La mediana de edad al momento del diagnóstico de enfermedad cardiovascular fue 48 años (RIQ 41, 53) en hombres y 53.5 (RIQ 42, 58) en mujeres. Los factores de riesgo más frecuentes fueron obesidad, diabetes tipo II, hipertensión arterial y baja actividad física. El 72% con antecedentes familiares de eventos cardiovasculares, mientras que el 64% tuvo diagnóstico de infarto agudo al miocardio o cardiopatía isquémica a edades tempranas.



Informe final de Proyecto de Investigación

17. Recomendaciones

1. Continuar con la caracterización genética de dislipidemias y enfermedad cardiovascular prematura en Guatemala, evaluando la presencia de otros genes como LDLR y PSCK9.
2. Comprobar mediante evaluación de STRs o GWAS, si la alta frecuencia de la variante Arg3500Gln del gen APOB en la población guatemalteca, es un evento fundador correspondiente a la etnia maya.
3. Realizar un estudio analítico, incluyendo controles sanos, que permita evaluar asociaciones de variables, y calcular prevalencia de las mutaciones, de las dislipidemias y eventos cardiovasculares tempranos.
4. Evaluar otros factores de riesgo genético que incrementen el riesgo de enfermedad cardiovascular prematura en la población guatemalteca.



Informe final de Proyecto de Investigación

Referencias

- Aguilar-Velázquez, J. A., Sthepenson-Ojea, M., García-King, M. D., & Rangel-Villalobos, H. (2019). Admixture and population structure in Mayas and Ladinos from Guatemala based on 15 STRs. *Forensic Science International: Genetics Supplement Series*, 7(1), 776–777. <https://doi.org/10.1016/j.fsigss.2019.10.173>
- Andersen, L. H., Miserez, A. R., Ahmad, Z., & Andersen, R. L. (2016). Familial defective apolipoprotein B-100: A review. *Journal of Clinical Lipidology*, 10(6), 1297–1302. <https://doi.org/10.1016/j.jacl.2016.09.009>
- Anuurad, E., Rubin, J., Lu, G., Pearson, T. A., Holleran, S., Ramakrishnan, R., & Berglund, L. (2006). Protective effect of apolipoprotein E2 on coronary artery disease in African Americans is mediated through lipoprotein cholesterol. *Journal of Lipid Research*, 47(11), 2475–2481. <https://doi.org/10.1194/jlr.M600288-JLR200>
- Atadzhanov, M., Mwaba, M. H., Mukomena, P. N., Lakhi, S., Mwaba, P., Rayaprolu, S., Meschia, J. F., & Ross, O. A. (2014a). Frequency of APOE, MTHFR and ACE polymorphisms in the Zambian population. *BMC Research Notes* 2014 7:1, 7(1), 194-. <https://doi.org/10.1186/1756-0500-7-194>
- Atadzhanov, M., Mwaba, M. H., Mukomena, P. N., Lakhi, S., Mwaba, P., Rayaprolu, S., Meschia, J. F., & Ross, O. A. (2014b). Frequency of APOE, MTHFR and ACE polymorphisms in the Zambian population. *BMC Research Notes* 2014 7:1, 7(1), 194-. <https://doi.org/10.1186/1756-0500-7-194>
- Aydogan, H. Y., Isbir, S., Kurnaz, O., Gormus, U., & Isbir, T. (2009). Associations of Lipoprotein Lipase S447X and Apolipoprotein E Genotypes with Low-density Lipoprotein Subfractions in Turkish Patients with Coronary Artery Disease. *In Vivo*, 23(1).
- Bachmann, J. M., Willis, B. L., Ayers, C. R., Khera, A., & Berry, J. D. (2012). Association between family history and coronary heart disease death across long-term follow-up in men: The cooper center longitudinal study. *Circulation*, 125(25), 3092–3098. <https://doi.org/10.1161/CIRCULATIONAHA.111.065490>
- Bays, H. E., Taub, P. R., Epstein, E., Michos, E. D., Ferraro, R. A., Bailey, A. L., Kelli, H. M., Ferdinand, K. C., Echols, M. R., Weintraub, H., Bostrom, J., Johnson, H. M., Hoppe, K. K., Shapiro, M. D., German, C. A., Virani, S. S., Hussain, A., Ballantyne, C. M., Agha, A. M., & Toth, P. P. (2021). Ten things to know about ten cardiovascular disease risk factors. In *American Journal of Preventive Cardiology* (Vol. 5). Elsevier B.V. <https://doi.org/10.1016/j.ajpc.2021.100149>



Informe final de Proyecto de Investigación

- Bednarska-Makaruk, M., Bisko, M., Puławska, M. F., Hoffman-Zacharska, D., Rodo, M., Roszczyńko, M., Solik-Tomassi, A., Broda, G., Polakowska, M., Pytlak, A., & Wehr, H. (2001). Familial defective apolipoprotein B-100 in a group of hypercholesterolaemic patients in Poland. Identification of a new mutation Thr3492Ile in the apolipoprotein B gene. *European Journal of Human Genetics: EJHG*, 9(11), 836–842. <https://doi.org/10.1038/sj.ejhg.5200720>
- Berberich, A. J., & Hegele, R. A. (2022). A Modern Approach to Dyslipidemia. *Endocrine Reviews*, 43(4), 611–653. <https://doi.org/10.1210/endrev/bnab037>
- Carranza, C., Menendez, I., Herrera, M., Castellanos, P., Amado, C., Maldonado, F., Rosales, L., Escobar, N., Guerra, M., Alvarez, D., Foster, J., Guo, S., Blanton, S. H., Bademci, G., & Tekin, M. (2016). A Mayan founder mutation is a common cause of deafness in Guatemala. *Clinical Genetics*, 89(4), 461–465. <https://doi.org/10.1111/cge.12676>
- Castillo, S., Tejedor, D., Mozas, P., Reyes, G., Civeira, F., Alonso, R., Ros, E., Pocoví, M., & Mata, P. (2002). The apolipoprotein B R3500Q gene mutation in Spanish subjects with a clinical diagnosis of familial hypercholesterolemia. *Atherosclerosis*, 165(1), 127–135. [https://doi.org/10.1016/S0021-9150\(02\)00190-9](https://doi.org/10.1016/S0021-9150(02)00190-9)
- Centers for Disease Control. (2020). *High Cholesterol Facts _ Cholesterol _ CDC*. <https://www.cdc.gov/cholesterol/facts.htm>
- Chmara, M., Wasag, B., Zuk, M., Kubalska, J., Wegrzyn, A., Bednarska-Makaruk, M., Pronicka, E., Wehr, H., Defesche, J. C., Rynkiewicz, A., & Limon, J. (2010). Molecular characterization of Polish patients with familial hypercholesterolemia: novel and recurrent LDLR mutations. *Journal of Applied Genetics* 2010 51:1, 51(1), 95–106. <https://doi.org/10.1007/BF03195716>
- Consejo General del Colegio de Farmacéuticos. (2020). Cardiopatía isquémica. *Punto Farmacológico*, (145).
- de Freitas, R. G. A., Campana, E. M. G., Pozzan, R., Brandão, A. A., Brandão, A. P., Magalhães, M. E. C., & de Silva, D. A. (2015). Polimorfismos dos genes APOE e RLDL e tracking de dislipidemia em jovens. Estudo do Rio de Janeiro. *Arquivos Brasileiros de Cardiologia*, 104(6), 468–474. <https://doi.org/10.5935/abc.20150036>
- Eichner, J. E., Dunn, S. T., Perveen, G., Thompson, D. M., Stewart, K. E., & Stroehla, B. C. (2002). *American Journal of EPIDEMIOLOGY HUMAN GENOME EPIDEMIOLOGY (HuGE) REVIEW Apolipoprotein E Polymorphism and Cardiovascular Disease: A HuGE Review*. <https://academic.oup.com/aje/article/155/6/487/60561>



Informe final de Proyecto de Investigación

- Fularski, P., Hajdys, J., Majchrowicz, G., Stabrawa, M., Młynarska, E., Rysz, J., & Franczyk, B. (2024). Unveiling Familial Hypercholesterolemia—Review, Cardiovascular Complications, Lipid-Lowering Treatment and Its Efficacy. In *International Journal of Molecular Sciences* (Vol. 25, Number 3). Multidisciplinary Digital Publishing Institute (MDPI). <https://doi.org/10.3390/ijms25031637>
- Fundación Española del Corazón. (2026). *Colesterol y riesgo cardiovascular - Fundación Española del Corazón*. <https://fundaciondelcorazon.com/prevencion/riesgo-cardiovascular/colesterol.html>
- Gamboa, R., Huesca-Gómez, C., Pérez-Méndez, O., Cruz-Robles, D., Fragoso, J. M., Juárez-Cedillo, T., Vallejo, M., Posadas-Romero, C., & Vargas-Alarcón, G. (2008). Apolipoprotein E polymorphisms in Mexican patients with coronary artery disease. *Clinical Chemistry and Laboratory Medicine*, 46(4), 481–485. <https://doi.org/10.1515/CCLM.2008.077>
- Gerdes, L. U., Gerdes, C., Kervinen, K., Savolainen, M., Klausen, I. C., Hansen, P. S., Kesäniemi, Y. A., & Færgeman, O. (2000). The apolipoprotein ε4 allele determines prognosis and the effect on prognosis of simvastatin in survivors of myocardial infarction: A substudy of the Scandinavian Simvastatin Survival Study. *Circulation*, 101(12), 1366–1371. <https://doi.org/10.1161/01.CIR.101.12.1366/ASSET/192ACD0C-F57E-4644-9FB6-0358E07B3B82/ASSETS/GRAPHIC/HC1303748003.JPEG>
- Giria JAA. (2007). Carta europeia para a saúde do coração Preâmbulo. *Sociedade portuguesa de cardiologia*, (135), 9–12.
- González, H. M., Tarraf, W., Jian, X., Vásquez, P. M., Kaplan, R., Thyagarajan, B., Daviglus, M., Lamar, M., Gallo, L. C., Zeng, D., & Fornage, M. (2018). Apolipoprotein E genotypes among diverse middle-aged and older Latinos: Study of Latinos-Investigation of Neurocognitive Aging results (HCHS/SOL). *Scientific Reports* 2018 8:1, 8(1), 17578-. <https://doi.org/10.1038/s41598-018-35573-3>
- Hasani, W. S. R., Muhamad, N. A., Hanis, T. M., Maamor, N. H., Chen, X. W., Omar, M. A., Cheng Kueh, Y., Abd Karim, Z., Hassan, M. R. A., & Musa, K. I. (2023). The global estimate of premature cardiovascular mortality: a systematic review and meta-analysis of age-standardized mortality rate. *BMC Public Health*, 23(1). <https://doi.org/10.1186/s12889-023-16466-1>
- Heide, S., Manfred, K., Gläser, C., & Schulz, S. (2009). Apolipoprotein E (apoE) polymorphism: A risk factor for fatal coronary sclerosis? *Forensic Science International*, 192(1–3), 62–66. <https://doi.org/10.1016/j.forsciint.2009.07.020>



Informe final de Proyecto de Investigación

- Hernández Flores, T. D. J. et al. (2018). Screening of LDLR and APOB gene mutations in Mexican patients with homozygous familial hypercholesterolemia - PubMed. *Journal of Clinical Lipidology*, 12(3), 693–701. <https://doi.org/10.1016/j.jacl.2018.02.015>
- Hori, M., Takahashi, A., Son, C., Ogura, M., & Harada-Shiba, M. (2020). The first Japanese cases of familial hypercholesterolemia due to a known pathogenic APOB gene variant, c.10580 G>A: p.(Arg3527Gln). *Journal of Clinical Lipidology*, 14(4), 482–486. <https://doi.org/10.1016/j.jacl.2020.05.007>
- Khalil, Y. A., Rabès, J. P., Boileau, C., & Varret, M. (2021a). APOE gene variants in primary dyslipidemia. In *Atherosclerosis* (Vol. 328, pp. 11–22). Elsevier Ireland Ltd. <https://doi.org/10.1016/j.atherosclerosis.2021.05.007>
- Khalil, Y. A., Rabès, J. P., Boileau, C., & Varret, M. (2021b). APOE gene variants in primary dyslipidemia. *Atherosclerosis*, 328, 11–22. <https://doi.org/10.1016/j.atherosclerosis.2021.05.007>
- Khoury, M. J., Cohen, B. H., Diamond, E. L., Chase, G. A., & Mckusick, V. A. (1987). Inbreeding and prereproductive mortality in the Old Order Amish. I. Genealogic epidemiology of inbreeding. *American Journal of Epidemiology*, 125(3), 453–461. <https://doi.org/10.1093/oxfordjournals.aje.a114551>
- Kolber, M. R., & Scrimshaw, C. (2014). Tools for Practice Family history of cardiovascular disease Clinical question. *Canadian Family Physician • Le Médecin de Famille Canadien*, 60(11), 1016. www.acfp.ca
- Kolovou, G. D., Anagnostopoulou, K. K., Kostakou, P., Giannakopoulou, V., Mihos, C., Hatzigeorgiou, G., Vasiliadis, I. K., Mikhailidis, D. P., & Cokkinos, D. V. (n.d.). *Apolipoprotein E Gene Polymorphism and Obesity Status in Middle-aged Men with Coronary Heart Disease*.
- Kotseva, K., Wood, D., De Backer, G., De Bacquer, D., Pyörälä, K., & Keil, U. (2009). EUROASPIRE III: a survey on the lifestyle, risk factors and use of cardioprotective drug therapies in coronary patients from 22 European countries. *European Journal of Cardiovascular Prevention and Rehabilitation: Official Journal of the European Society of Cardiology, Working Groups on Epidemiology & Prevention and Cardiac Rehabilitation and Exercise Physiology*, 16(2), 121–137. <https://doi.org/10.1097/HJR.0b013e3283294b1d>
- Lababidi, H., Salerno, P. R., Wass, S. Y., Shafiabadi Hasani, N., Bourges-Sevenier, B., & Al-Kindi, S. (2023). The Global Burden of premature cardiovascular disease, 1990–2019. *International Journal of Cardiology: Cardiovascular Risk and Prevention*, 19. <https://doi.org/10.1016/j.ijcrp.2023.200212>



Informe final de Proyecto de Investigación

- Larifla, L., Armand, C., Bangou, J., Blanchet-Deverly, A., Numeric, P., Fonteau, C., Michel, C. T., Ferdinand, S., Bourrhis, V., & Vélayoudom-Céphise, F. L. (2017). Association of APOE gene polymorphism with lipid profile and coronary artery disease in Afro-Caribbeans. *PLOS ONE*, 12(7), e0181620. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0181620>
- Martinez-Gonzalez, L. J., Alvarez-Cubero, M. J., Saiz, M., Alvarez, J. C., Martinez-Labarga, C., & Lorente, J. A. (2016). Characterisation of genetic structure of the Mayan population in Guatemala by autosomal STR analysis. *Annals of Human Biology*, 43(5), 457–468. <https://doi.org/10.3109/03014460.2015.1069891>
- Mayo, O. (2008). A Century of Hardy–Weinberg Equilibrium. *Twin Research and Human Genetics*, 11(3), 249–256. <https://doi.org/10.1375/twin.11.3.249>
- Medeiros, A. M., Alves, A. C., & Bourbon, M. (2016). Mutational analysis of a cohort with clinical diagnosis of familial hypercholesterolemia: Considerations for genetic diagnosis improvement. *Genetics in Medicine*, 18(4), 316–324. <https://doi.org/10.1038/gim.2015.71>
- Mehta, R., Zubirán, R., Martagón, A. J., Vazquez-Cárdenas, A., Segura-Kato, Y., Tusié-Luna, M. T., & Aguilar-Salinas, C. A. (2016). The panorama of familial hypercholesterolemia in Latin America: A systematic review. *Journal of Lipid Research*, 57(12), 2115–2129. <https://doi.org/10.1194/jlr.R072231>
- Mendes-Lana, A., Pena, G. G., Freitas, S. N., Lima, A. A., Nicolato, R. L. C., Nascimento-Neto, R. M., Machado-Coelho, G. L. L., & Freitas, R. N. (2007). Apolipoprotein E polymorphism in Brazilian dyslipidemic individuals: Ouro Preto study. *Brazilian Journal of Medical and Biological Research*, 40(1), 49–56. <https://doi.org/10.1590/S0100-879X2007000100007>
- Michos, E. D., & Choi, A. D. (2019). Coronary Artery Disease in Young Adults: A Hard Lesson But a Good Teacher. In *Journal of the American College of Cardiology* (Vol. 74, Number 15, pp. 1879–1882). Elsevier USA. <https://doi.org/10.1016/j.jacc.2019.08.1023>
- Miserez, A. R., Laager, R., Chiodetti, N., & Keller, U. (1994). High prevalence of familial defective apolipoprotein B-100 in Switzerland. *Journal Lipid Research*, 35, 574–583. [https://doi.org/10.1016/S0022-2275\(20\)41171-X](https://doi.org/10.1016/S0022-2275(20)41171-X)
- Morita, S.-Y. (2016). Metabolism and Modification of Apolipoprotein B-Containing Lipoproteins Involved in Dyslipidemia and Atherosclerosis. In *Biol. Pharm. Bull* (Vol. 39, Number 1).
- Murabito, J. M., Pencina, M. J., Nam, B. H., D'Agostino, R. B., Wang, T. J., Lloyd-Jones, D., Wilson, P. W. F., & O'Donnell, C. J. (2005). Sibling cardiovascular disease as a



Informe final de Proyecto de Investigación

risk factor for cardiovascular disease in middle-aged adults. *JAMA*, 294(24), 3117–3123. <https://doi.org/10.1001/JAMA.294.24.3117>

Nikos Pappan, et al. (2024). *Dyslipidemia - StatPearls - NCBI Bookshelf* (StatPearls publishing, Ed.). <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK560891/>

Nne, A., Ybjaerg -H Ansen, T., Olf, R., Teffensen, S., Ans, H., Einertz, M., Eter, P., Chnohr, S., & Ordestgaard, Ø. G. N. (1998). Association of Mutations in the Apolipoprotein B Gene with Hypercholesterolemia and the risk of Ischemic Heart Disease Abstract *Background Familial hypercholesterolemia leads* (Vol. 338).

Nordestgaard, B. G., Chapman, M. J., Humphries, S. E., Ginsberg, H. N., Masana, L., Descamps, O. S., Wiklund, O., Hegele, R. A., Raal, F. J., Defesche, J. C., Wiegman, A., Santos, R. D., Watts, G. F., Parhofer, K. G., Hovingh, G. K., Kovanen, P. T., Boileau, C., Averno, M., Borén, J., ... Tybjaerg-Hansen, A. (2013). Familial hypercholesterolaemia is underdiagnosed and undertreated in the general population: Guidance for clinicians to prevent coronary heart disease. *European Heart Journal*, 34(45). <https://doi.org/10.1093/eurheartj/eh273>

Organización Panamericana de Salud. (2021). La Carga de Enfermedades Cardiovasculares en la región de las Américas, 2009-2019. *Portal de datos de NMH. OPS/OMS*. <https://www.paho.org/es/enlace/carga-enfermedades-cardiovasculares>

Pencina, M. J., D'Agostino, R. B., Larson, M. G., Massaro, J. M., & Vasan, R. S. (2009). Predicting the 30-year risk of cardiovascular disease: The framingham heart study. *Circulation*, 119(24), 3078–3084. <https://doi.org/10.1161/CIRCULATIONAHA.108.816694>

Perezcano, C., Sánchez, A., Nava, J., Rosete, C., & Pérez-Coria, M. (2023). APOE Genotype Distribution in a Mexican Population: A Comparative Study and Its Implications for Alzheimer's and Cardiovascular Disease. *Human Biology*, 95(4), 137–144. <https://doi.org/10.1353/hub.2023.a973713>

Roth, G. A., Mensah, G. A., Johnson, C. O., Addolorato, G., Ammirati, E., Baddour, L. M., Barengo, N. C., Beaton, A., Benjamin, E. J., Benziger, C. P., Bonny, A., Brauer, M., Brodmann, M., Cahill, T. J., Carapetis, J. R., Catapano, A. L., Chugh, S., Cooper, L. T., Coresh, J., ... Fuster, V. (2020). Global Burden of Cardiovascular Diseases and Risk Factors, 1990–2019: Update From the GBD 2019 Study. *Journal of the American College of Cardiology*, 76(25), 2982–3021. <https://doi.org/10.1016/J.JACC.2020.11.010>

Ruiz, M., Arias, I., Rolón, G., Hernández, E., Garavito, P., & Silvera-Redondo, C. (2016). Análisis del polimorfismo del gen APOE en la población de Barranquilla, Colombia. *Biomedica*, 36(1), 52–58. <https://doi.org/10.7705/biomedica.v36i1.2612>



Informe final de Proyecto de Investigación

- Sánchez, A., Bustos, P., Honorato, P., Sáez, K., Elim-Jannes, C., Barriga, N., Ibieta, G., Pérez, L., Alonso, R., Radojkovic, C., Asenjo, S., Sánchez, A., Bustos, P., Honorato, P., Sáez, K., Elim-Jannes, C., Barriga, N., Ibieta, G., Pérez, L., ... Asenjo, S. (2021). Identificación de variantes genéticas asociadas a hipercolesterolemia familiar en niños y adolescentes de la Región del Biobío, Chile. *Revista Médica de Chile*, 149(9), 1267–1274. <https://doi.org/10.4067/S0034-98872021000901267>
- Sapkota, B., Subramanian, A., Priamvada, G., Finely, H., Blackett, P. R., Aston, C. E., & Sanghera, D. K. (2015). Association of APOE polymorphisms with diabetes and cardiometabolic risk factors and the role of APOE genotypes in response to anti-diabetic therapy: Results from the AIDHS/SDS on a South Asian population. *Journal of Diabetes and Its Complications*, 29(8), 1191–1197. <https://doi.org/10.1016/j.jdiacomp.2015.07.025>
- Sharma, Sanjeev K., Makkar, J. S., Bana, A., Sharma, K., Kasliwal, A., Sidana, S. K., Degawat, P. R., Bhagat, K. K., Chaurasia, A. K., Natani, V., Sharma, Samin K., & Gupta, R. (2022). Premature coronary artery disease, risk factors, clinical presentation, angiography and interventions: Hospital based registry. *Indian Heart Journal*, 74(5), 391–397. <https://doi.org/10.1016/j.ihj.2022.08.003>
- Shen, H., Damcott, C. M., Rampersaud, E., Pollin, T. I., Horenstein, R. B., McArdle, P. F., Peyser, P. A., Bielak, L. F., Post, W. S., Chang, Y. P. C., Ryan, K. A., Miller, M., Rumberger, J. A., Sheedy, P. F., Shelton, J., O'Connell, J. R., Shuldiner, A. R., & Mitchell, B. D. (2010). Familial Defective Apolipoprotein B-100 and Increased Low-Density Lipoprotein Cholesterol and Coronary Artery Calcification in the Old Order Amish. *Archives of Internal Medicine*, 170(20), 1850. <https://doi.org/10.1001/archinternmed.2010.384>
- Singh, K., & Prabhakaran, D. (2024). Apolipoprotein B - An ideal biomarker for atherosclerosis? In *Indian Heart Journal* (Vol. 76, pp. S121–S129). Elsevier B.V. <https://doi.org/10.1016/j.ihj.2023.12.001>
- Soares, L. (2023). Cardiovascular Disease: A Review. *Biomedical Journal of Scientific & Technical Research*, 51(3). <https://doi.org/10.26717/bjstr.2023.51.008101>
- Stengård, J. H., Weiss, K. M., & Sing, C. F. (1998). An ecological study of association between coronary heart disease mortality rates in men and the relative frequencies of common allelic variations in the gene coding for apolipoprotein E. *Human Genetics*, 103(2), 234–241. <https://doi.org/10.1007/S004390050811>
- Teng, Y. N., Pan, J. P., Chou, S. C., Tai, D. Y., & Lee-Chen, G. J. (2000). Familial defective apolipoprotein B-100: Detection and haplotype analysis of the Arg3500→Gln mutation in hyperlipidemic Chinese. *Atherosclerosis*, 152(2), 385–390. [https://doi.org/10.1016/S0021-9150\(99\)00481-5](https://doi.org/10.1016/S0021-9150(99)00481-5)



Informe final de Proyecto de Investigación

- Tokgozoglu, L., & Kayikcioglu, M. (2021). Familial Hypercholesterolemia: Global Burden and Approaches. *Current Cardiology Reports*, 23(10). <https://doi.org/10.1007/S11886-021-01565-5>
- Toribio-Fernández, R., Tristão-Pereira, C., Carlos Silla-Castro, J., Callejas, S., Oliva, B., Fernandez-Nueda, I., Garcia-Lunar, I., Perez-Herreras, C., María Ordovás, J., Martin, P., Blanco-Kelly, F., Ayuso, C., Lara-Pezzi, E., Fernandez-Ortiz, A., Garcia-Alvarez, A., Dopazo, A., Sanchez-Cabo, F., Ibanez, B., Cortes-Canteli, M., & Fuster, V. (2024a). Apolipoprotein E-ε2 and Resistance to Atherosclerosis in Midlife: The PESA Observational Study. *Circulation Research*, 134(4), 411–424. <https://doi.org/10.1161/CIRCRESAHA.123.323921>
- Toribio-Fernández, R., Tristão-Pereira, C., Carlos Silla-Castro, J., Callejas, S., Oliva, B., Fernandez-Nueda, I., Garcia-Lunar, I., Perez-Herreras, C., María Ordovás, J., Martin, P., Blanco-Kelly, F., Ayuso, C., Lara-Pezzi, E., Fernandez-Ortiz, A., Garcia-Alvarez, A., Dopazo, A., Sanchez-Cabo, F., Ibanez, B., Cortes-Canteli, M., & Fuster, V. (2024b). Apolipoprotein E-ε2 and Resistance to Atherosclerosis in Midlife: The PESA Observational Study. *Circulation Research*, 134(4), 411–424. <https://doi.org/10.1161/CIRCRESAHA.123.323921>
- Tsao, C. W., Aday, A. W., Almarzooq, Z. I., Anderson, C. A. M., Arora, P., Avery, C. L., Baker-Smith, C. M., Beaton, A. Z., Boehme, A. K., Buxton, A. E., Commodore-Mensah, Y., Elkind, M. S. V., Evenson, K. R., Eze-Nliam, C., Fugar, S., Generoso, G., Heard, D. G., Hiremath, S., Ho, J. E., ... Martin, S. S. (2023). Heart Disease and Stroke Statistics - 2023 Update: A Report from the American Heart Association. *Circulation* (Vol. 147, Number 8, pp. E93–E621). Lippincott Williams and Wilkins. <https://doi.org/10.1161/CIR.0000000000001123>
- Valverde-Hernández, J. C., Flores-Cruz, A., Chavarría-Soley, G., Silva de la Fuente, S., & Campos-Sánchez, R. (2023). Frequencies of variants in genes associated with dyslipidemias identified in Costa Rican genomes. *Frontiers in Genetics*, 14. <https://doi.org/10.3389/fgene.2023.1114774>
- Viola, S., Benlian, P., Morali, A., Dobbelaere, D., Lacaille, F., Rieu, D., Ginies, J. L., Maurage, C., Meyer, M., Lachaux, A., Larchet, M., Lenearts, C., Goulet, O., Sarles, J., Mouterde, O., & Girardet, J. P. (2001). Apolipoprotein B Arg3500Gln mutation prevalence in children with hypercholesterolemia: a French multicenter study. *Journal of Pediatric Gastroenterology and Nutrition*, 33(2), 122–126. <https://doi.org/10.1097/00005176-200108000-00005>
- Vrablik, M., Tichý, L., Freiburger, T., Blaha, V., Satny, M., & Hubacek, J. A. (2020). Genetics of Familial Hypercholesterolemia: New Insights. In *Frontiers in Genetics* (Vol. 11). Frontiers Media S.A. <https://doi.org/10.3389/fgene.2020.574474>



Informe final de Proyecto de Investigación

- Wang, C., Zhou, X., Ye, S., Han, D., Tan, X., Zheng, F., & Shi, Q. (2006). Combined effects of apoE-CI-CII cluster and LDL-R gene polymorphisms on chromosome 19 and coronary artery disease risk. *International Journal of Hygiene and Environmental Health*, 209(3), 265–273. <https://doi.org/10.1016/j.ijheh.2005.12.005>
- World Health Organization (WHO). (2024, August). *Cardiovascular diseases*. https://www.who.int/health-topics/Cardiovascular-Diseases#tab=tab_1.
https://www.who.int/health-topics/cardiovascular-diseases#tab=tab_1
- Xu, M., Zhao, J., Zhang, Y., Ma, X., Dai, Q., Zhi, H., Wang, B., & Wang, L. (2016). Apolipoprotein E Gene Variants and Risk of Coronary Heart Disease: A Meta-Analysis. *BioMed Research International*, 2016, 3912175.
<https://doi.org/10.1155/2016/3912175>



Informe final de Proyecto de Investigación

Apéndice

Apéndice 1. Consentimiento Informado

DOCUMENTO DE CONSENTIMIENTO INFORMADO PARA PACIENTES ADULTOS ATENDIDOS EN LA UNIDAD DE CIRUGÍA CARDIOVASCULAR DE GUATEMALA

Coordinador de la investigación: Dorian Edilzar Ramírez Flores

Facultad de Ciencias Médicas, Universidad de San Carlos de Guatemala

Patrocinador: Dirección General de Investigación – DIGI -, USAC

Título de la propuesta: Variantes en los genes APOB y APOE y otros factores predisponentes a dislipidemias y riesgo de enfermedad cardiovascular prematura. Versión 1

Este documento de consentimiento informado consta de dos partes:

- Hoja de información
- Certificación del consentimiento

Se le entregará una copia completa de este documento de consentimiento informado

PARTE I: HOJA DE INFORMACIÓN

Somos investigadores del Centro de Investigaciones de las Ciencias de la Salud -CICS- de la Facultad de Ciencias Médicas de la USAC, colaborando con investigadores de la Unidad de Cirugía Cardiovascular de Guatemala (UNICAR) y del centro de diagnóstico TecniScan de Guatemala. Estamos realizando una investigación sobre algunas características que se pueden heredar de padres a hijos que se llaman genes y que pueden aumentar el colesterol en la sangre y la posibilidad de tener problemas del corazón.

Se le dará información sobre el estudio y se le invitará a participar. Si tiene dudas sobre la información que le daremos, por favor consúltenos y con gusto las aclararemos. Si tuviera preguntas después, puede consultarlas al coordinador del estudio o a otro miembro del equipo de investigación.



Informe final de Proyecto de Investigación

PROPÓSITO DEL ESTUDIO

Con este estudio buscamos descubrir si algunos tipos de esos genes están presentes o no en pacientes que consultan a UNICAR, que pueden tener el colesterol alto en la sangre o una enfermedad del corazón por herencia familiar.

TIPO DE INTERVENCIÓN DEL ESTUDIO

Si decide participar en esta investigación, se le pedirá que responda las preguntas que un miembro del equipo de investigación le leerá de un cuestionario. De su expediente médico se tomará información acerca de su salud. Se medirá su peso, talla y circunferencia abdominal. Se le sacará una muestra de 8cc de sangre, aproximadamente dos cucharaditas, que se examinará en un laboratorio especializado. Se le preguntará sobre antecedentes personales y familiares.

SELECCIÓN DE LOS PARTICIPANTES

Lo invitamos a participar en el estudio porque estamos buscando pacientes adultos atendidos en UNICAR con posible colesterol alto en la sangre o una enfermedad del corazón que se hereda en algunas familias.

PARTICIPACIÓN VOLUNTARIA

Su participación en este estudio es completamente voluntaria. Usted decide si participa o no. Sea que decida participar o no, todos los servicios que recibe como paciente en UNICAR continuarán y nada cambiará. Aun si decide participar, puede cambiar de opinión posteriormente y retirarse del estudio.

PROCEDIMIENTOS

Responder a las preguntas que le haga el investigador podría tomarle aproximadamente 20 minutos. Las preguntas incluyen datos como su edad, procedencia, ejercicio, dieta, consumo de tabaco, alcohol, historia familiar de enfermedad del corazón y otros datos. Después de respondido el cuestionario, realizaremos medidas de peso, talla y la circunferencia de su abdomen, lo que tardará aproximadamente 10 minutos. De su expediente médico se tomará



Informe final de Proyecto de Investigación

información acerca de su salud, como su presión sanguínea, enfermedad del corazón, resultados de laboratorios que le hayan hecho, como el azúcar y grasa en su sangre y tratamiento que recibe. Se le preguntará sobre antecedentes familiares y con dicha información se construirá un árbol genealógico que incluirá, además de usted, a hermanos, padres y abuelos. La toma de muestras de sangre tardará unos 10 minutos. De su sangre se sacará ADN, el material que contiene la información de cómo está construido su cuerpo, como los planos de su organismo. Luego se examinará en el laboratorio para detectar si tiene los tipos de genes que estamos investigando. Tanto la respuesta del cuestionario, como las mediciones de peso, talla y circunferencia abdominal, así como la toma de muestras de sangre se harán en ambientes tranquilos y privados.

RIESGOS

Es posible que al responder algunas de las preguntas sobre su salud mental usted pueda sentir alguna incomodidad. La toma de muestras de sangre puede provocarle un dolor leve en el sitio del pinchazo. En raras ocasiones se puede enrojecer el sitio. Si esto sucede, puede aplicar lienzo húmedo frío y tomar algo suave para el dolor, como acetaminofén 500 mg. Podrá contactar al investigador principal de este estudio, quien le indicará lo que se debe hacer.

BENEFICIOS

Usted y sus familiares se podrían beneficiar directamente con la identificación de los genes que estamos estudiando. Sus resultados podrán ser usados por el personal médico de UNICAR que lo está tratando y recomendarle medidas de prevención. Por otra parte, el conocimiento de la distribución proporcional de las variantes de los genes ApoE y ApoB podrá usarse para el fortalecimiento de las funciones de diagnóstico, tratamiento y prevención del sistema de salud, lo que podrá beneficiar indirectamente a la población, actual y futura, con riesgo de dislipidemia congénita, enfermedad cardíaca o evento cardiovascular prematuro.

CONFIDENCIALIDAD



Informe final de Proyecto de Investigación

La confidencialidad de sus datos y de sus familiares se protegerá por varias formas. Usaremos una clave para el cuestionario que responderá con sus datos. Además, los datos de la investigación se resguardarán en una computadora protegida con clave, en una oficina segura, bajo llave. Sólo el equipo de investigación y los médicos de UNICAR podrán conocer sus datos personales. La publicación de los resultados del estudio no incluirá datos personales.

INFORMACIÓN DE LOS RESULTADOS

Los resultados de la investigación se compartirán con usted en reuniones con otros participantes antes de divulgarse a la sociedad. No se divulgará su información confidencial. Después de estas reuniones informativas, se publicarán los resultados en revistas científicas para que puedan utilizarlos otros médicos en otros hospitales.

DERECHO A REHUSAR O RETIRARSE

Usted no tiene obligación de participar en este estudio si no lo desea. Rechazar su participación no afectará de ninguna forma la atención y servicios que recibe en UNICAR. Usted también puede retirarse del estudio en cualquier momento en que lo desee, aun si al principio había decidido participar.

A QUIÉN CONTACTAR

Si tiene preguntas sobre esta investigación, puede hacerlas en este momento o posteriormente, incluso si el estudio ya comenzó. Si tuviera preguntas después, puede llamar al teléfono o escribir al correo electrónico de los siguientes investigadores:

- Dorian Ramírez, tel. 24187458, dramirez2198@medicina.usac.edu.gt
- Claudia Carranza, tel. 40507444, claudiacarranzam@gmail.com
- Magda Velásquez, tel. 24187458, mvelasquez1849@medicina.usac.edu.gt
- Aída Barrera, tel. 24187458, abarrera2494@medicina.usac.edu.gt

El protocolo de la presente investigación fue revisado y aprobado por el Comité de Bioética en Investigación en Salud de la Facultad de Ciencias Médicas de la Universidad de San Carlos de Guatemala. La función del comité es asegurar que los participantes del estudio



Informe final de Proyecto de Investigación

están protegidos contra el daño físico, mental o social. Si desea conocer más sobre el comité, puede contactar a: comitebioetica@medicina.usac.edu.gt

PARTE II: CERTIFICACIÓN DEL CONSENTIMIENTO

Leí la información que se me dio arriba. Tuve la oportunidad de hacer preguntas sobre esa información y se me respondió satisfactoriamente. Doy mi consentimiento voluntario para participar en esta investigación.

Nombre del participante	
Firma del participante	
Fecha (dd/mm/aa)	

Declaración de la persona que obtiene el consentimiento informado

He leído con exactitud la información de este documento al posible participante. En la medida de mis posibilidades, me he asegurado de que el participante comprenda que se hará lo siguiente:

- Completar un cuestionario con datos generales y datos sobre la salud física, mental y social del participante.
- Medir el peso y la talla del participante.

Confirmando que al participante se le dio la oportunidad de hacer preguntas acerca del estudio y todas sus preguntas se respondieron correctamente en la medida de mis posibilidades. Confirmando que el participante no recibió coerción para dar su consentimiento y que el consentimiento se dio de forma libre y voluntaria.

Se dio una copia de este documento de consentimiento informado al participante.



Informe final de Proyecto de Investigación

Nombre del participante	
Firma del participante	
Fecha (dd/mm/aa)	



Informe final de Proyecto de Investigación

CONSENTIMIENTO AMPLIO PARA EL ALMACENAMIENTO DE MUESTRAS Y FUTURAS INVESTIGACIONES

Por razones de escasos recursos, en el presente estudio no se hará exámenes de laboratorio para otros genes que pueden dar información importante para la atención y prevención de enfermedad cardíaca prematura. Por esa razón, se le solicita su autorización para almacenar las muestras sobrantes de su sangre, con el objetivo de detectar la presencia de esas variantes a través de exámenes de laboratorio en el futuro. No se harán pruebas de otra naturaleza.

Las muestras sobrantes se almacenarán indefinidamente a -80 °C. Sus muestras de sangre se identificarán con un código único que no contendrá sus datos de identificación personal. El almacenamiento de sus muestras no conlleva más riesgos, puesto que se usará la misma sangre sobrante. Se tomarán todas las medidas disponibles para proteger la confidencialidad de sus datos. Se ingresará un nuevo protocolo al comité de ética para mantener la protección de sus derechos y privacidad.

Usted no tendrá un beneficio directo por participar en un estudio futuro. Sin embargo, puede contribuir a mejorar la comprensión de las enfermedades del corazón, así como para su diagnóstico, tratamiento y prevención de muerte prematura por estas causas.

Su participación en un estudio futuro es voluntaria. Usted puede decidir no autorizar el almacenamiento y uso futuro de sus muestras de sangre. Si decide no participar, la atención que recibe en UNICAR no cambiará en nada. Aun si decide participar, puede cambiar de opinión después y retirarse del estudio. Los resultados de los exámenes futuros serán accesibles sólo para los investigadores, bajo las medidas de protección de la confidencialidad. Si tiene preguntas sobre el almacenamiento y uso futuro de sus muestras de sangre, puede con el equipo de investigación:

Dorian Ramírez, tel. 24187458, dramirez2198@medicina.usac.edu.gt

Claudia Carranza, tel. 40507444, claudiacarranzam@gmail.com

Magda Velásquez, tel. 24187458, mvelasquez1849@medicina.usac.edu.gt

Aída Barrera, tel. 24187458, abarrera2494@medicina.usac.edu.gt



Informe final de Proyecto de Investigación

Leí la información que se me dio arriba. Tuve la oportunidad de hacer preguntas sobre esa información y se me respondió satisfactoriamente. Doy mi consentimiento voluntario para el almacenamiento de mis muestras de sangre y uso en estudios futuros.

Nombre del participante	
Firma del participante	
Fecha (dd/mm/aa)	

DECLARACIÓN DE LA PERSONA QUE OBTIENE EL CONSENTIMIENTO INFORMADO

He leído con exactitud la información de este documento al posible participante. En la medida de mis posibilidades, me he asegurado de que el participante comprenda que se hará lo siguiente:

3. Almacenar indefinidamente las muestras sobrantes de su sangre.
4. Realizar exámenes de laboratorio en el futuro para identificar otras variantes genéticas.

Confirmando que al participante se le dio la oportunidad de hacer preguntas acerca del estudio y todas sus preguntas se respondieron correctamente en la medida de mis posibilidades. Confirmando que el participante no recibió coerción para dar su consentimiento y que el consentimiento se dio de forma libre y voluntaria.

Se dio una copia de este documento de consentimiento informado al participante.

Nombre del participante	
Firma del participante	
Fecha (dd/mm/aa)	



Informe final de Proyecto de Investigación

Apéndice 2. Cuestionario

INSTRUMENTO DE RECOGIDA DE DATOS

Parte 1. Información general y socioeconómica			
1	Edad (años cumplidos)		
2	Sexo	Mujer	☐
		Hombre	☐
3	Procedencia	Departamento	
4	Institución que refiere	MSPAS	☐
		IGSS	☐
		Privado	☐
5	Ingreso familiar mensual medio	menos de Q. 3,343	☐
		de Q. 3,343 a Q. 4,999	☐
		de Q. 5,000 a Q. 9,999	☐
		de Q. 10,000 a Q. 14,999	☐
		de Q. 15,000 o más	☐

Parte 2. Mediciones antropométricas			
6	Peso (Kg)		
7	Talla (centímetros)		
8	Circunferencia abdominal (centímetros)		
9	Índice de masa corporal (IMC, Kg/m ²)		

Parte 3. Información clínica y de laboratorio			
10	Toma tratamiento para reducir el colesterol	Sí	☐
		No	☐
11	Presencia de xantomas	Sí	☐
		No	☐
12	Presencia de arco senil	Sí	☐
		No	☐
13	Concentración de colesterol total (mg/dl)		
14	Concentración de colesterol HDL (mg/dl)		
15	Concentración de colesterol LDL (mg/dl)		
16	Concentración de triglicéridos (mg/dl)		
17	Concentración de glucosa en ayunas (mg/dl)		



Informe final de Proyecto de Investigación

Parte 4. Estilo de vida			
18	Actividad física	Nula (no practica ninguna actividad física)	☐
19		Baja (Semanalmente realiza 25 minutos de actividad física vigorosa por 1 o 2 días; o 30 minutos de actividad física moderada como caminar por 1 o 2 días)	☐
20		Media (Semanalmente realiza 25 minutos de actividad física vigorosa por 3 o más días; o 30 minutos de actividad física moderada como caminar por 5 días)	☐
21		Alta (Semanalmente realiza 25 minutos de actividad física vigorosa por 5 o más días; o 30 minutos de actividad física moderada como caminar por más de 5 días)	☐
22	Autopercepción del consumo de grasa en la dieta	Bajo (Come menos de dos veces por semana alguno de estos alimentos: comidas fritas, "chucherías", carnes con grasa, pollo con piel, pan dulce, galletas, helados cremosos, leche entera, crema, quesos procesados)	☐
23		Alto (come diariamente uno o más de estos alimentos: comidas fritas, "chucherías", carnes con grasa, pollo con piel, pan dulce, galletas, helados cremosos, leche entera, crema, quesos procesados)	☐
24	Fuma tabaco	No	☐
		Fumé antes	☐
		Fumo actualmente	☐
25	Consume bebidas alcohólicas	No	☐
		Antes sí	☐
		Consumo actualmente	☐

Parte 5. Antecedentes personales y familiares			
26	Tiene diagnóstico de diabetes mellitus	Sí	☐
		No	☐
27	Tiene diagnóstico de hipertensión arterial	Sí	☐
		No	☐
28	Ha tenido algún evento cardiovascular	Sí	☐
		No	☐
29	Si su respuesta fue sí, qué tipo de evento		
30	Años de padecer de enfermedad cardíaca		
31	Historia familiar de eventos cardiovasculares	Sí	☐
		No	☐



Informe final de Proyecto de Investigación

Diagrama del árbol genealógico que indique la historia familiar de eventos cardiovasculares

(dibujar aquí el árbol genealógico)

Informe final de Proyecto de Investigación

Apéndice 3. Materiales, reactivos, insumos, equipo de laboratorio y tablas de procedimiento de laboratorio

1. Materiales, Reactivos e insumos:

- Pipeta automática de 10-100 μ L
- Pipeta automática de 0.5-10 μ L
- Puntas con filtro de 10 y 100 μ L.
- Tubos de 0.2 ml
- Tubos 1.5 ml
- Tubos 2.0 ml
- Gradillas para tubos
- Agua grado biología molecular
- DNA taq polimerasa
- Cebadores 5 μ M (forward y reverse)
- Deoxinucleótidos de trifosfato 2.5 mM (dNTPs)
- HhaI 10 U/ μ L Thermo-Fisher®
- Papel absorbente
- Contenedor de descarte
- Marcador permanente
- Cloro 5 %
- Etanol 70 %
- Nucleoclean
- Agarosa
- MspI 10 U/ μ L Thermo-Scientific®
- Kit de extracción de ADN
- Kit de cuantificación de ADN
- Buffer de amonio
- Solución salina 0.9 %
- Tubos cónicos de 15 ml
- Pipetas Pasteur descartables
- Tubos de 1.5 ml
- Solución de RNAlater
- Papel absorbente
- Contenedor de descarte
- Cloro 5 %
- Etanol 70 %
- Puntas de 1000 μ l para pipeta
- Tubos de 2.0 ml
- Isopropanol
- Papel absorbente
- Gentra Pure Gene cell kit Qiagen

0. Equipos de laboratorio

- Vórtex
- Mini centrifuga
- Termociclador de punto final
- Cámara de electroforesis
- fuente de poder
- Quantifluor
- Mini spin
- Campana de flujo laminar
- Termo bloque
- Transiluminador
- Congelador -20 °C
- Congelador -80 °C
- Refrigerador 2 a 8 °C

Informe final de Proyecto de Investigación

Tabla A1. Secuencia de primers para variantes del gen APOE

Nombre	Secuencia	PCR producto	T° annealing
APOE-F	ACAGAATTCGCCCCGGCCTGGTACA	244 pb	58
APOE-R	TAAGCTTGGCACGGCTGTCCAAGGA		

Tabla A2. Preparación del mastermix para PCR del gen APOE

Reactivo	Volumen Final 1x (μL)	Concentración Final
5X Green reaction Buffer	5.0	1X
dNTPs (2.5 mM)	2.0	0.2Mm
Primer F (5 μM)	1.5	300 nmol
Primer R (5 μM)	1.5	300 nmol
Template DNA (75 ng/μL)	2.0	150 ng/ μL
Go Taq® DNA Polymerase (5U/μL)	0.25	1U
Agua grado biología molecular	10.8	-

Tabla A3. Condiciones de amplificación de ApoE

Etapa	Temperatura °C	Tiempo	Ciclos
Desnaturalización inicial	94	1 min	1
Desnaturalización	94	15 seg	38
Annealing	58	30 seg	
Extensión	72	30 seg	
Extensión final	72	5 min	1
Hold	7	□	1

Tabla A4. Reactivos para la digestión

Reactivo	Volumen (μL) por muestra
10X Tango Buffer	2.0
Enzima HhaI	1.0
Agua grado biología molecular	17.0

Informe final de Proyecto de Investigación

Tabla A5: Interpretación de resultados ApoE

pb digestión ApoE con <i>HhaI</i>							
E2	91	83		38		18	16
E3	91		48	38	35	18	16
E4		72	48	38	35	19	18

Los fragmentos de 19, 18 y 16 no son perceptibles en el gel.

Tabla A6. Secuencia de primers y tamaño del producto de PCR esperado

Nombre	Secuencia	PCR producto	T° annealing
APOB-F	CTTACTTGAATTCCAAGAGCACCC	478 pb	61
APOB-R	GGTAGGATGATATTTTGGAGGAAC		

Tabla A7. Preparación de master mix para variante del gen APOB

Reactivo	Volumen Final	1X	Concentración Final
AmpliTaqGold® 360 Buffer (10X)	2.5 µL		1X
MgCl ₂ (25 mM)	2.0 µL		2 mM
dNTPs (2.5 mM)	2.0 µL		0.2 mM
Primer F (5 µM)	1.0 µL		300 nmol
Primer R (5 µM)	1.0 µL		300 nmol
Template DNA (75 ng/µL)	2.0 µL		150 ng/ µL
AmpliTaqGold® 360 DNA Polymerase	0.25 µL		1 U
Agua grado biología molecular	14.25 µL	-	

Tabla A8. Condiciones de amplificación de ApoB

Etapas	Temperatura °C	Tiempo	Ciclos
Desnaturalización inicial	95	5 min	1
Desnaturalización	95	2 min	35
Annealing	61	1 min	
Extensión	72	1 min	1
Extensión final	72	7 min	
Hold	7	□	1



Informe final de Proyecto de Investigación

Tabla A9. Preparación de reactivos para la digestión

Reactivo	Volumen (μL) por muestra
RE 10X Buffer	2.0
Enzima MspI	1.0
Agua grado biología molecular	17.0

Tabla A10: interpretación de variante APOB

Genotipo	Producto de PCR (pb)
Homocigoto Arg/Arg (wild type)	333
Heterocigoto p.Arg3500Gln	333, 356
Homocigoto Gln/Gln	356

Informe final de Proyecto de Investigación

Apéndice 4. Pruebas de laboratorio

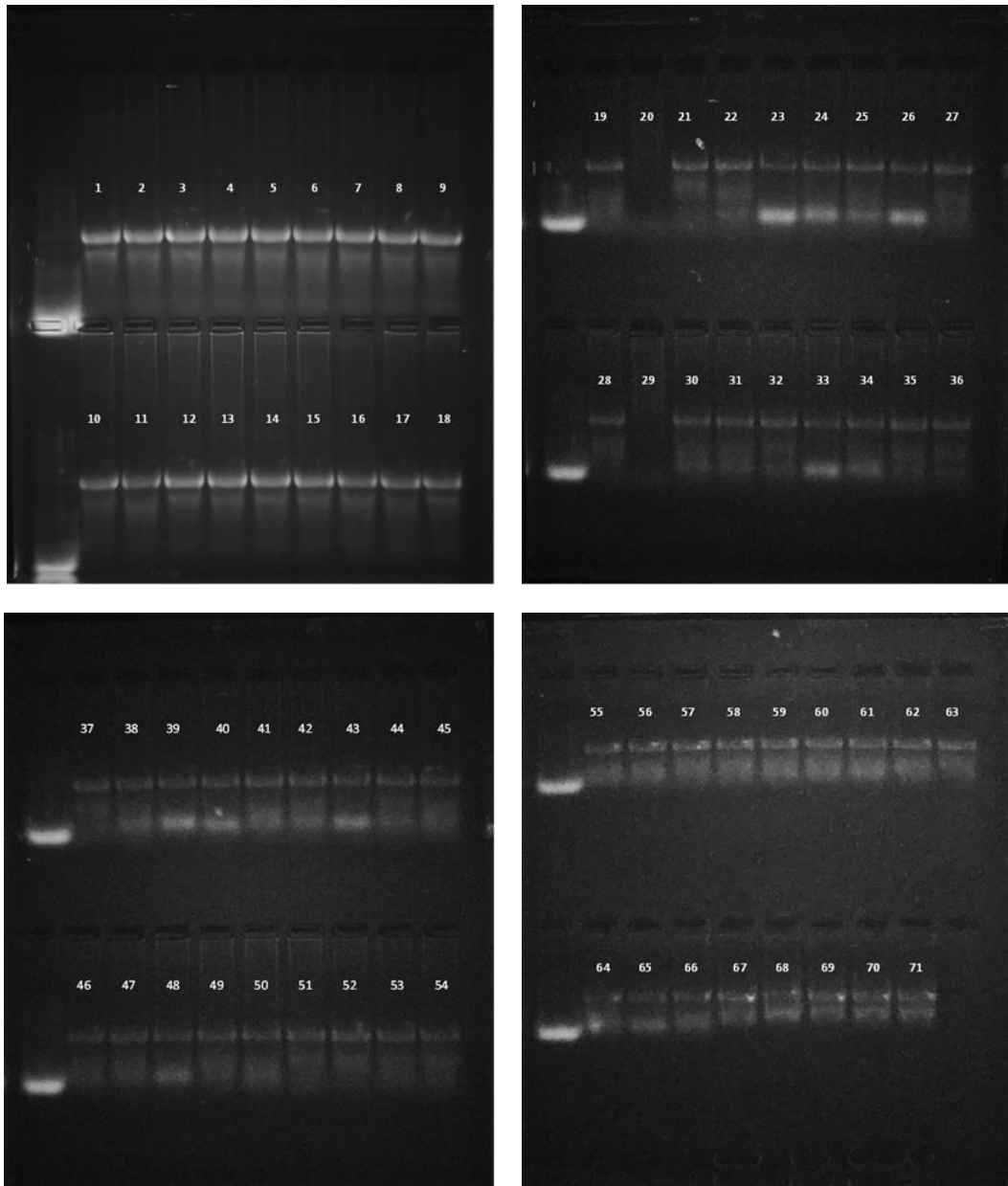


Figura A1. Amplificación en gen APOB por PCR de punto final, producto de amplificación de 478 pares de bases (pb). Superior izquierda: Muestras 1 al 18. Superior derecha: Muestras 19 al 36. Inferior izquierda: Muestras 37 al 54. Inferior derecha: Muestras 55 al 71.

Informe final de Proyecto de Investigación

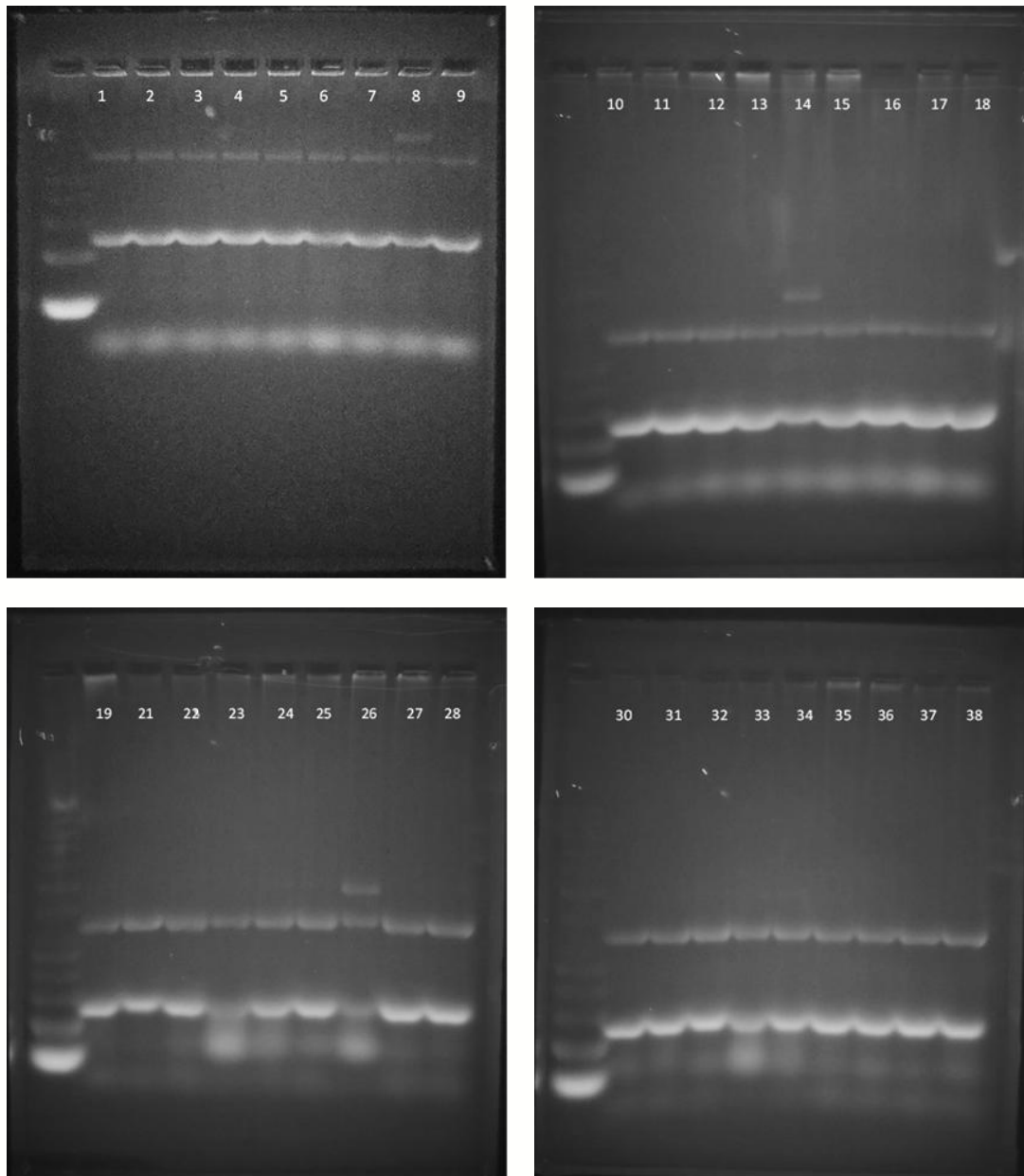


Figura A2: Resultado de la variante Arg3500Gln en gen *APOB* por digestión con enzimas de restricción. Superior izquierda: Muestra 8 (ID: 22-0375-08) Heterocigoto; muestras restantes Wilde type. Superior derecha: Muestra 14 (ID: 23-1902-14) Heterocigoto; muestras restantes Wilde type. Inferior izquierda: Muestra 26 (ID: 6) Heterocigoto; muestras restantes Wilde type; muestras restantes Wilde type. Inferior derecha: Todas las muestras Wilde type.

Informe final de Proyecto de Investigación

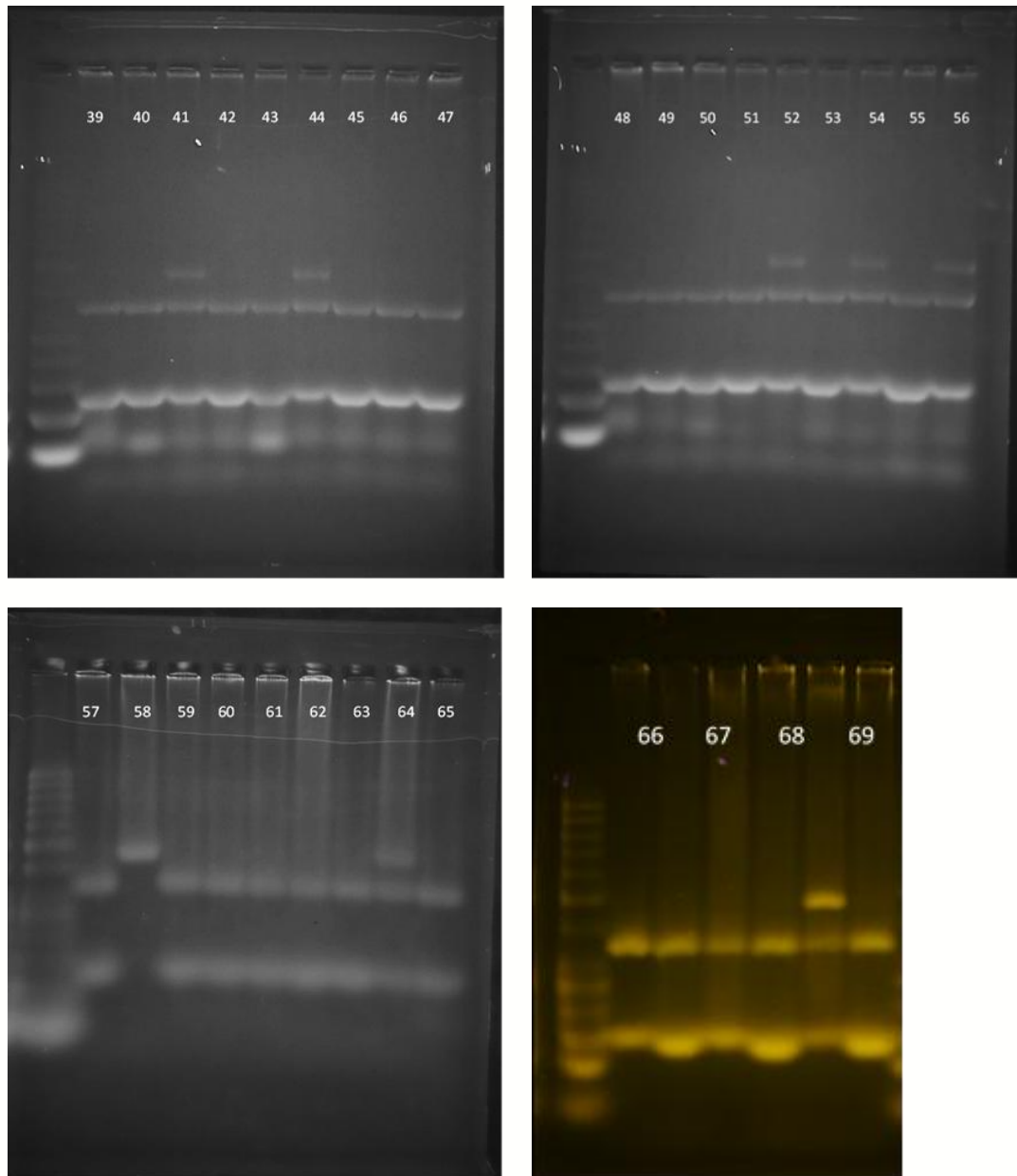


Figura A3. Resultado de la variante Arg3500Gln en gen APOB por digestión con enzimas de restricción. Superior izquierda: Muestra 41 (ID: 25-1801-41) Heterocigoto; Muestra 44 (ID: 25-004-44) Heterocigoto; muestras restantes Wilde type. Superior derecha: Muestra 52 (ID: 25-1949-52) Heterocigoto; Muestra 54 (ID: 25-0649-54) Heterocigoto; Muestra 56 (ID: 22-0628-56) Heterocigoto; muestras restantes Wilde type. Inferior izquierda: Muestra 58 (ID: 25-1996-58) Homocigoto; Muestra 64 (ID: 22-0759-64) Heterocigoto; muestras restantes Wilde type; muestras restantes Wilde type. Inferior derecha: Muestra 69 (ID: 24-1943-70) Heterocigoto; muestras restantes Wilde type.

Informe final de Proyecto de Investigación

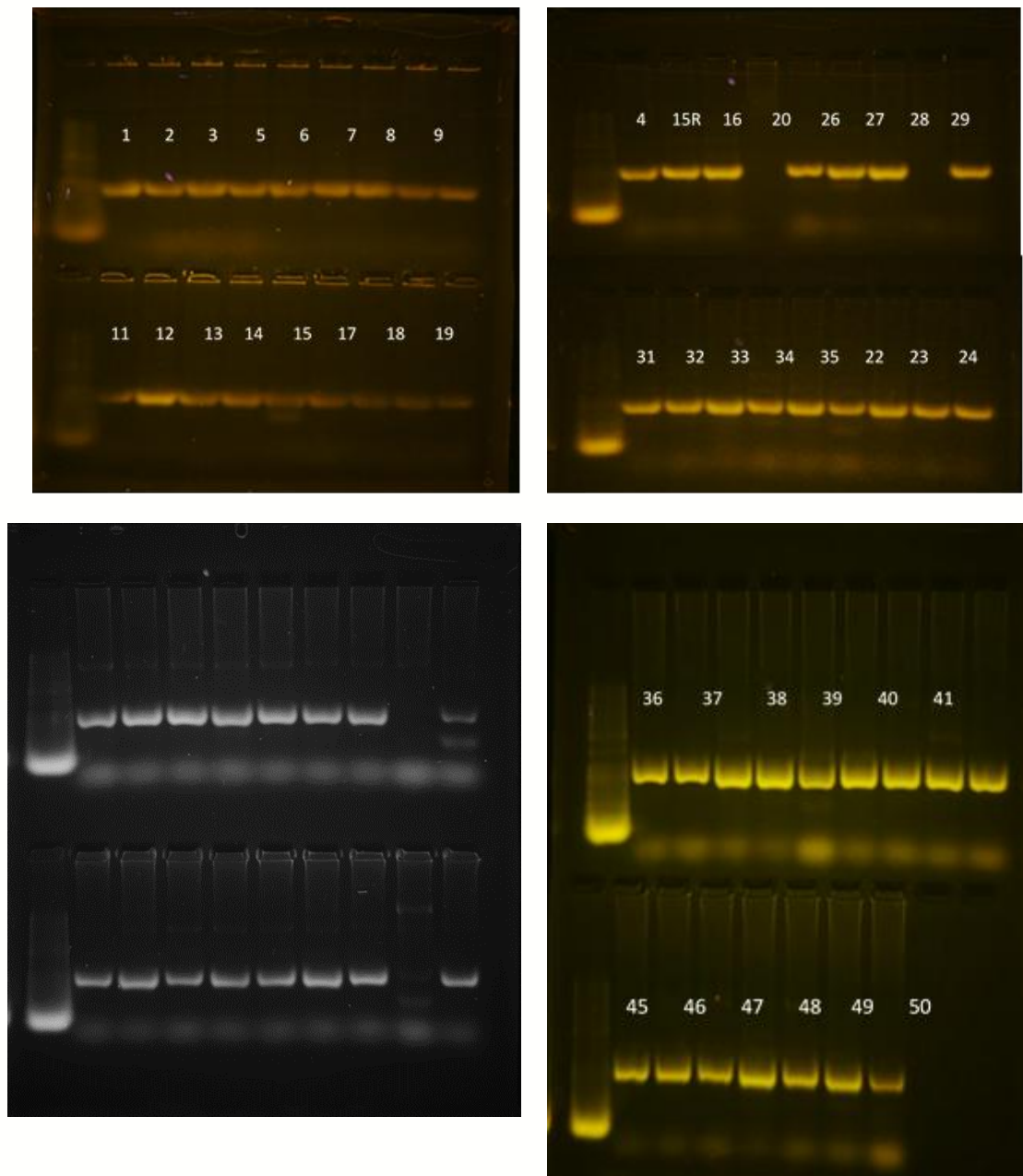


Figura A4. Amplificación en gen APOE por PCR de punto final, producto de amplificación de 244 pares de bases (pb). Superior izquierda: Muestras 1 al 19 y 21. Superior derecha: Muestras 22 al 35, 4, 16, 20 y repetición de la muestra 15. Inferior izquierda: Muestras 36 al 51. Inferior derecha: Muestras 52 al 69.

Informe final de Proyecto de Investigación

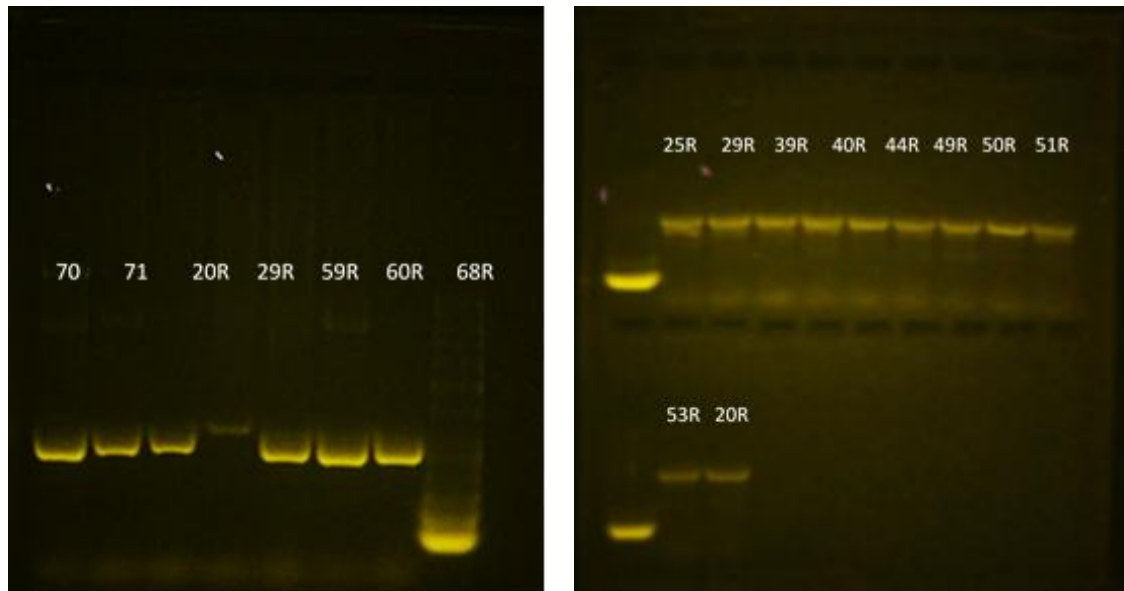


Figura A5. Amplificación en gen APOE por PCR de punto final, producto de amplificación de 244 pares de bases (pb). Izquierda: Muestras 70, 71 y repetición de las muestras 20, 29, 59, 60 y 68. Derecha: Repetición de las muestras 20, 25, 29, 39, 40, 44, 49 y 50 al 53.

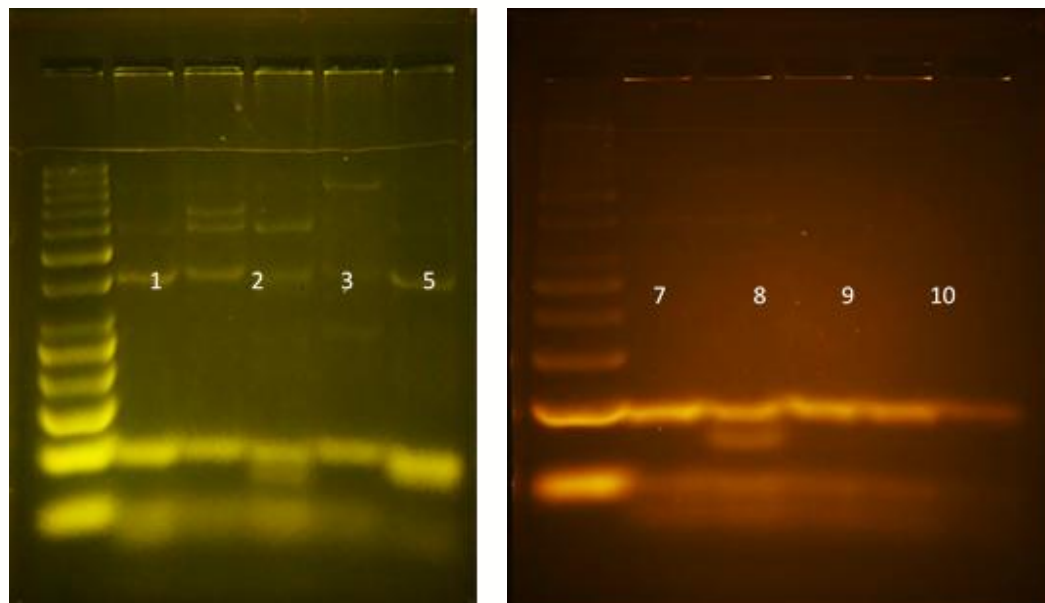


Figura A6. Resultado de las variantes en gen APOE por digestión con enzimas de restricción. Izquierda: Muestra 3 (ID: 25-143-03) variante E3/E4; Muestra 6 (ID: 24-0444-06) variante E2/E2, muestras restantes variante E3/E3. Derecha: Muestra 8 (ID: 22-0375-08) variante E3/E4, muestras restantes E3/E3.

Informe final de Proyecto de Investigación

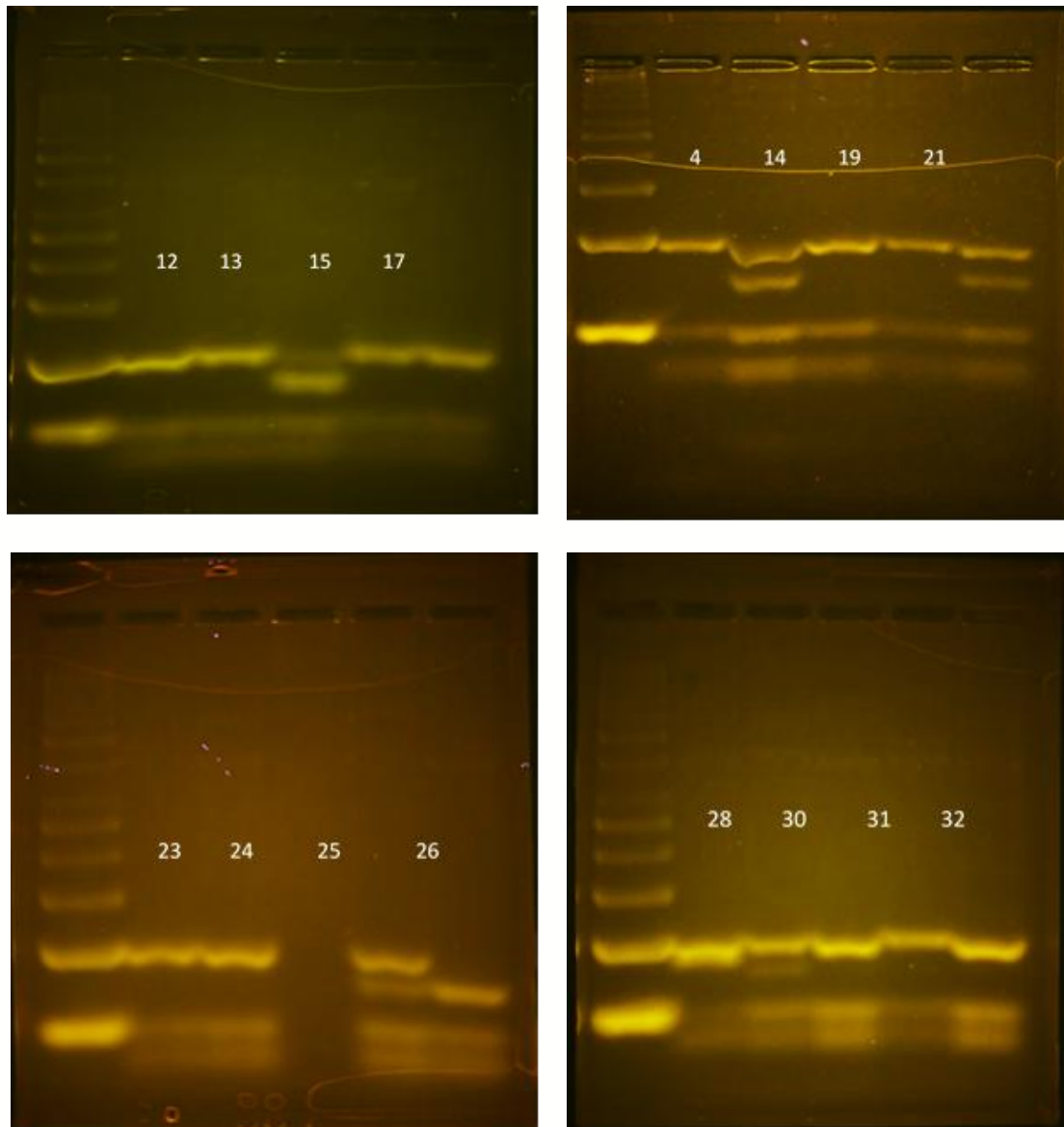


Figura A7. Resultado de las variantes en gen APOE por digestión con enzimas de restricción. Superior izquierda: Muestra 15 (ID: 16-2567-15) variante E3/E4, muestras restantes variante E3/E3. Superior derecha: Muestra 14 (ID: 23-1902-14) variante E3/E4; Muestra 22 (ID: 17-1696-22) variante E3/E4, muestras restantes variante E3/E3. Inferior izquierda: Muestra 26 (ID: 25-1113-26) variante E3/E4; Muestra 27 (ID: 24-0425-27) variante E4/E4, muestras restantes variante E3/E3. Inferior derecha: Muestra 30 (ID: 15-1591-30) variante E3/E4, muestras restantes variante E3/E3.

Informe final de Proyecto de Investigación

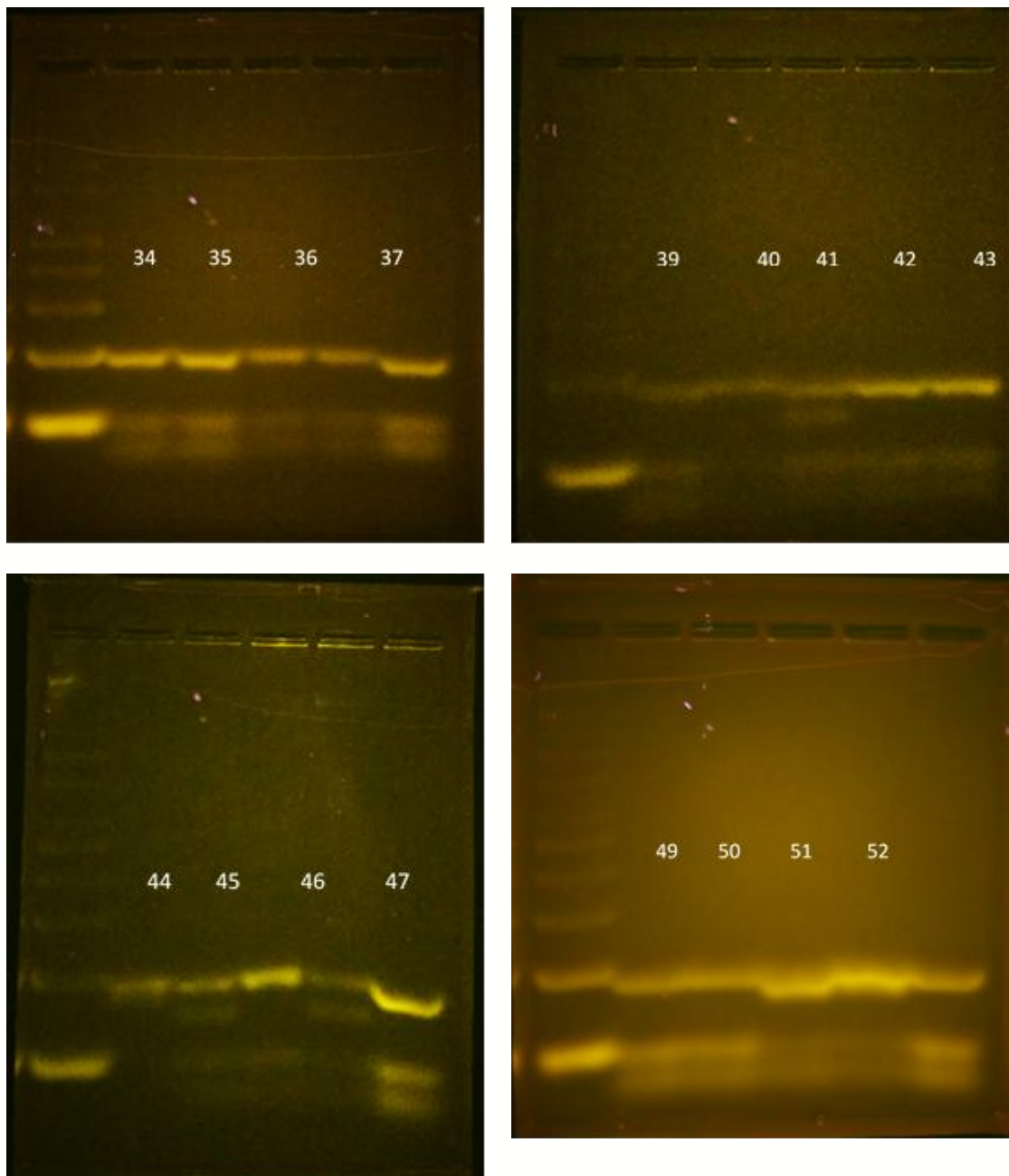


Figura A8. Resultado de las variantes en gen APOE por digestión con enzimas de restricción. Superior izquierda: Muestras variante E3/E3. Superior derecha: Muestra 41 (ID: 25-1801-41) variante E3/E4, muestras restantes variante E3/E3. Inferior izquierda: Muestra 45 (ID: 18-1859-45) variante E3/E4; Muestra 47 (ID: 25-1284-47) variante E3/E4, muestras restantes variante E3/E3. Inferior derecha: Muestras variante E3/E3.

Informe final de Proyecto de Investigación

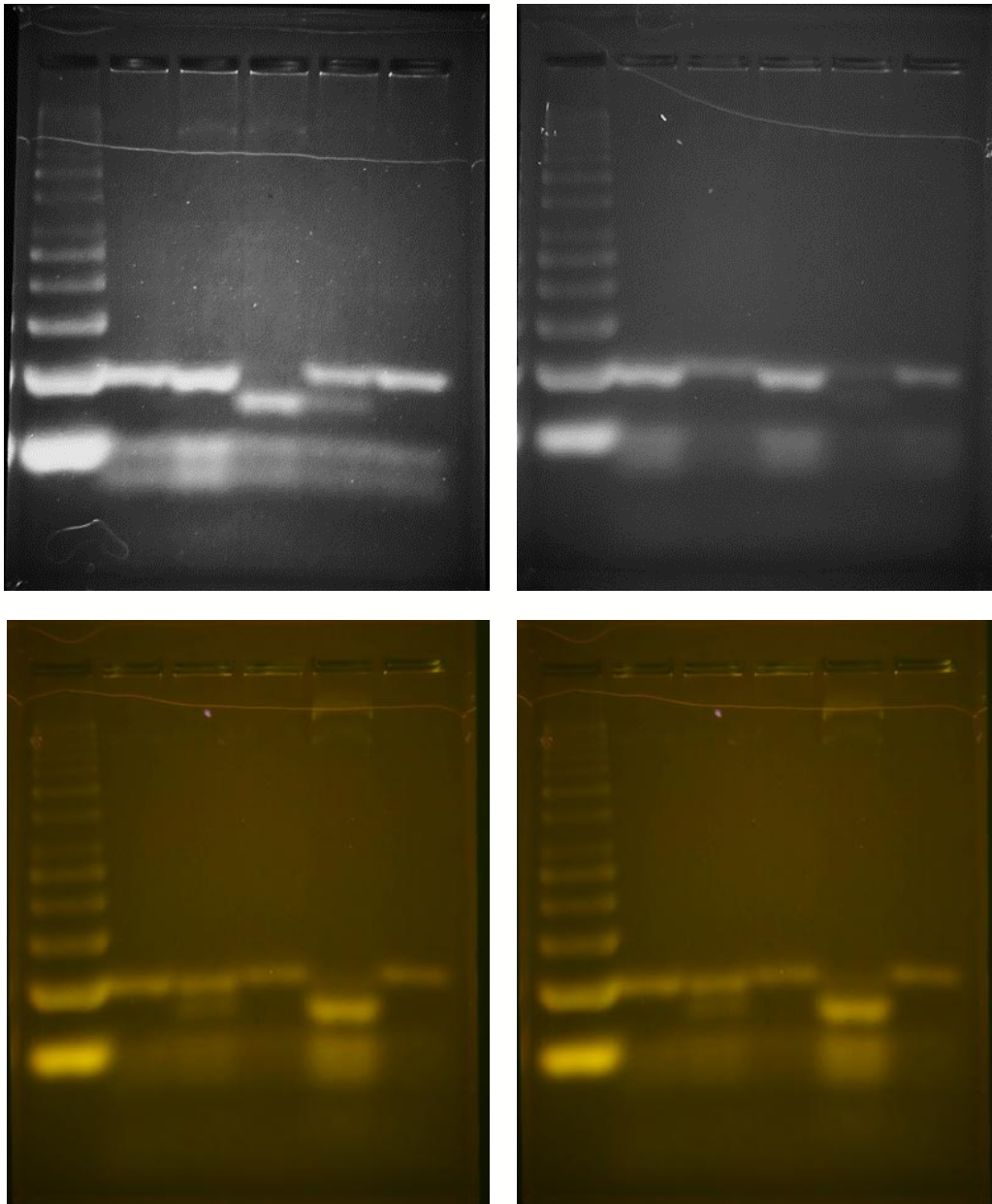


Figura A9: Resultado de las variantes en gen APOE por digestión con enzimas de restricción. Superior izquierda: Muestra 56 (ID: 22-0628-56) variante E4/E4; Muestra 57 (ID: 25-1995-57) variante E3/E4, muestras restantes variante E3/E3. Superior derecha: Muestras variante E3/E3. Inferior izquierda: Muestra 66 (ID: 25-0953-66) variante E3/E4; Muestra 68 (ID: 23-1418-68) variante E4/E4, muestras restantes variante E3/E3. Inferior derecha: Muestra 63 (ID: DERF-63) variante E3/E4, muestras restantes variante E3/E3.

Informe final de Proyecto de Investigación

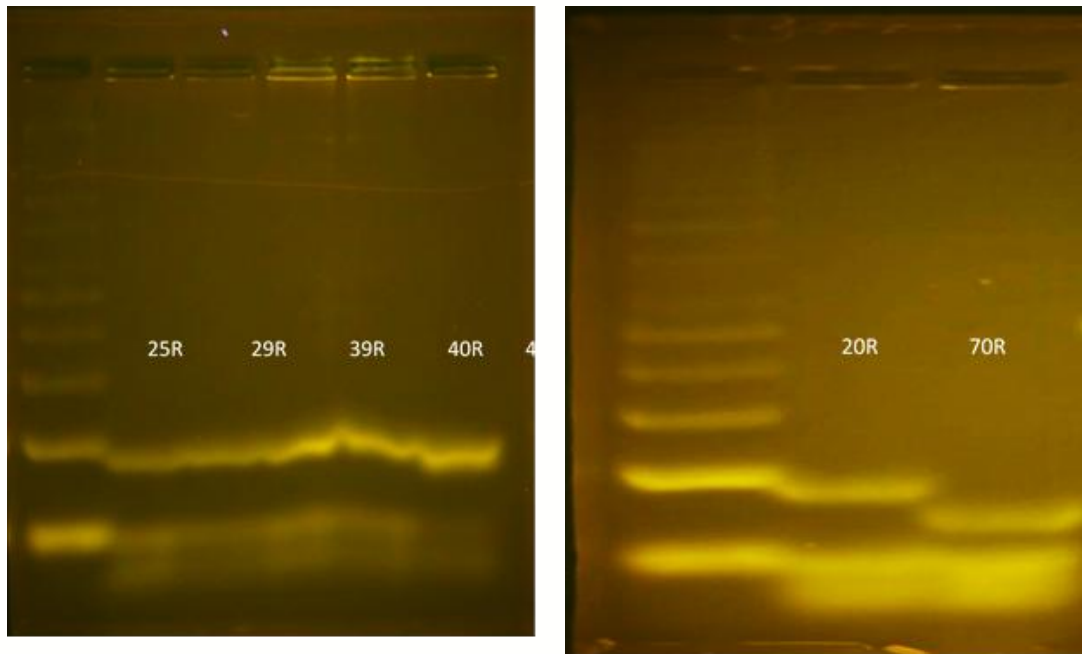


Figura A10: Resultado de las variantes en gen APOE por digestión con enzimas de restricción. Izquierda: Muestras variante E3/E3. Derecha. Muestra 70 (ID: 24-1943-70) variante E4/E4, muestra 20 variante E3/E3



Informe final de Proyecto de Investigación

Declaración del coordinador (a) del proyecto de investigación

El coordinador (a) de proyecto de investigación con base en el Reglamento para el desarrollo de los proyectos de investigación cofinanciados por medio del Fondo de Investigación, artículo 20, elaboró este informe en función de los datos recabados en el proyecto.

Dorian Edilzar Ramírez Flores Coordinador del proyecto	Firma
Fecha: 27/2/2026	

Aval del director (a) del instituto, centro, unidad o departamento de investigación o coordinador de investigación del centro regional universitario

De conformidad con el artículo 19 del Reglamento para el desarrollo de los proyectos de investigación cofinanciados por medio del Fondo de Investigación otorgo el aval al presente informe final de las actividades realizadas en el proyecto “Variantes en los genes APOB y APOE y otros factores predisponentes a dislipidemias y riesgo de enfermedad cardiovascular prematura”, en mi calidad de Director de Investigación, mismo que ha sido revisado y cumple su ejecución de acuerdo a lo planificado.

Vo.Bo. César Oswaldo García García Director de Investigación	Firma
Fecha: 27/2/2026	

Recepción de la Dirección General de Investigación

Vo.Bo. Sucelly Orozco Coordinadora del PUIIS	Firma
Fecha: 27/2/2026	

/Digi2026