

ARTÍCULO ORIGINAL

Análisis de asociación genética en pacientes con insuficiencia venosa crónica y enfermedad arterial oclusiva crónica de una población de Antioquia, Colombia

Genetic association analyses in patients with chronic venous insufficiency and chronic occlusive arterial diseases of a population from Antioquia, Colombia

Carlos A. Naranjo-Gonzalez^{1,2}, Estefanny Arrubla-Estrada², Daniela Cardona-Arrubla³, Leidy J. Posada³, Omer Campo-Nieto³, Gabriel Bedoya-Berrio², María V. Parra-Marin^{3*}

Tipo de artículo: Artículo original. **Recibido:** 05 de junio de 2018. **Aprobado:** 22 de agosto de 2018.

Resumen: Los desórdenes venosos crónicos (DVC) constituyen cualquier anomalía funcional y morfológica del sistema venoso. Estos son actualmente una problemática de salud pública a nivel mundial, debido a su alta prevalencia sobre el riesgo cardiovascular. Los DVC más frecuentes, son la insuficiencia venosa crónica (IVC) y la enfermedad arterial oclusiva crónica (EAOC). **Objetivo:** Determinar el efecto de variantes génicas involucradas en la insuficiencia venosa crónica (IVC) y la enfermedad arterial oclusiva crónica (EAOC) en una población de Antioquia. **Materiales y métodos:** se genotipificaron 237 muestras para 11 variantes en los genes AGT (M235T), AGTR1, ACE, ADRAB1, ITGB3, ATP2B1, PEAR1, PTGS1 y PTGS2 y de 30 AIMs. Se evaluó la asociación de los polimorfismos y sus interacciones y de la composición genética ancestral con la insuficiencia venosa crónica y la enfermedad arterial oclusiva crónica. **Resultados:** El gen PTGS2 (COX2) polimorfismo rs20417 OR en el modelo codominante de 0,22 ($p=0,016$) y en el modelo dominante 0,29 ($p=0,01$) para la clasificación C345 proporciona protección e igualmente para la clasificación A0 con un OR en el modelo codominante de 0,44 ($p=0,01$). **Conclusión:** Se encontró una tendencia de asociación a riesgo del genotipo AA en el marcador rs11743425 del gen ADRA1B para el fenotipo C0 y una asociación significativa con protección de los genotipos G/C-G/G en el marcador rs20417 del gen COX2 para los fenotipos C345, al igual que una asociación a protección de los genotipos GC-GG en el marcador rs20417 del gen COX2 para el fenotipo A0 y del genotipo CC en el marcador rs5918 en el gen GPIIIa para los fenotipos A2345.

Palabras clave: componente ancestral, insuficiencia venosa, desórdenes venosos, polimorfismos.

1. Grupo Trombosis, Universidad de Antioquia, Medellín, Colombia.

2. Grupo de Genética Molecular, Universidad de Antioquia, Medellín, Colombia.

3. Grupo CBATA Tecnológico de Antioquia Institución Universitaria, Medellín, Colombia.

* Autor para correspondencia: mvparra@tdea.edu.co

Abstract: Chronic Venous Disorders (CVD) are any functional and morphological abnormality of the venous system, becoming a worldwide public health problem due to its high prevalence of cardiovascular risk. The most common CVD are chronic venous insufficiency (CVI) and chronic occlusive arterial disease (EAOC). Objective: To determine the effect of ancestral genetic components of the gene variants involved in chronic venous insufficiency (CVI) and chronic occlusive arterial disease (EAOC). Materials and methods: 30 AIMS and 11 markers variants in the AGT (M235T), AGTR1, ACE, ADRAB1, ITGB3, ATP2B1, PEAR1, PTGS1, and PTGS2 genes were genotyped in 237 individuals. The association of polymorphisms and their interactions, and the ancestral genetic makeup with chronic venous insufficiency and chronic occlusive arterial disease were evaluated. Results: Significant genotypic associations were obtained ($p < 0.05$) for gene variants in ADRA1B (rs11743425). Conclusion: Our findings indicate that gene variants in ADRA1B are associated with risk and gene variants in COX2 and GP1IIa, with IVC and EAOC protection in the Antioquia population.

Keywords: ancestral component, venous insufficiency, venous disorders, polymorphism.

Como citar este artículo: Naranjo-Gonzalez, C. A., Arrubla-Estrada, E., Cardona-Arrubla, D., Posada, L. J., Campo-Nieto, O., Bedoya-Berrio, G., & Parra-Marin, M. V. (2019). Análisis de asociación genética en pacientes con insuficiencia venosa crónica y enfermedad arterial oclusiva crónica de una población de Antioquia, Colombia. *Memorias Forenses*, (2), 71–82.

Introducción

Los desórdenes venosos crónicos (DVC) son actualmente una problemática de salud pública a nivel mundial, debido a su alta prevalencia sobre el riesgo cardiovascular (Eklof, Perrin, Delis, Rutherford, Glovicki, 2009). La interacción entre lo ambiental y lo genético tiene una gran influencia en las variaciones tanto funcionales y físicas puesto que los efectos de los genes que mantienen el metabolismo, forma y función del sistema vascular, son modulados por los factores de riesgo comportamentales (Mario, 2016). La ingesta y procesamiento de alimento, metabolismo de carbohidratos y ácidos grasos, formación en etapas embrionarias del sistema vascular y su funcionamiento, son controlados por el sistema homeostático del cual hacen parte estos genes, la composición de la población (origen) influye en la prevalencia de los diferentes fenotipos de los DVC (Botero, Buitrago, 2011; Eklof et al. 2009).

Estas enfermedades varían dependiendo del resultado de algunos factores de riesgo modernos como lo son: alcohol, tabaco, sedentarismo, grasas y sal, etc., interactuando con la predisposición genética ancestral. Según estudios, el consumo de

alcohol tiene un gran impacto sobre el incremento de la tensión arterial y como un factor de riesgo (Robertson, Evans, Fowkes, 2007). Para enfermedad vascular periférica y accidente cerebrovascular, ha sido señalado el tabaquismo (Mario, 2016). El sedentarismo se ha visto comprometido en la prevalencia de desórdenes venosos crónicos entre países y también en relación con la gravedad de la enfermedad (Eklof, 2009).

Los DVC más frecuentes, son la insuficiencia venosa crónica (IVC) y la enfermedad arterial oclusiva crónica (EAOC) (Robertson, 2007).

La insuficiencia venosa crónica (IVC) es una enfermedad en la cual las venas tienen problemas para retornar la sangre de las extremidades inferiores al corazón. Puede ser provocada por el mal funcionamiento de las válvulas venosas, estas alteraciones hacen que la sangre fluya en ambas direcciones produciendo una acumulación de sangre en las piernas generando hinchazón, también puede ser debido al aumento de la presión arterial en las piernas (Mohana, Swapna, Surender, Vishnupriva, Padma, 2012). Esto puede ser

ocasionado por coágulos sanguíneos en las piernas llamados trombosis venosa profunda o inflamación e hinchazón de las venas, Son muchos los síntomas que pueden aparecer en los primeros estadios de esta enfermedad¹⁰. Los principales, para la mayoría de los pacientes son dolor, pesadez, calambres nocturnos, sensación de tumefacción y prurito en los miembros inferiores (Eklöf et al., 2009; Mario, 2016).

Enfermedad arterial oclusiva crónica (EAOC) es una enfermedad producida, la mayoría de las veces, por la arteriosclerosis (teratomas o grasas en las paredes de las arterias); hay bajo aporte de sangre a los tejidos de quince días o más de evolución, debido a una o a varias obstrucciones de las arterias (Tang, Li-X, Liao, 2012). La EAOC compromete más frecuentemente la aorta y sus ramas viscerales, arterias de extremidades y cuello y arterias coronarias. Es sin duda la de mayor importancia clínica y epidemiológica por su frecuencia, gravedad y pronóstico vital (Serraet al., 2012).

Los principales factores que predisponen a una persona a esta patología son: sexo (más frecuente en el género masculino), edad (aparición en los hombres a partir de la quinta década de vida y en las mujeres desde la sexta), diabetes mellitus 2 ("azúcar en la sangre"), tabaquismo, dislipidemia (colesterol alto), hipertensión arterial (presión alta), sedentarismo que se ha visto causado por el síndrome metabólico (Soca 2009), obesidad, enfermedad coronaria (obstrucción de las arterias del corazón), etc. Se ha encontrado que pertenecer

a la raza negra se constituye en un factor de riesgo para el desarrollo de la EAOC, pues aumenta dicho riesgo cerca de dos veces y es independiente de otros factores de riesgo, como la diabetes, la hipertensión o la obesidad. Se ha descrito que un tercio de la población afrodescendiente tiene algún grado de EAOC (ACACV, 2009).

Las poblaciones latinoamericanas, como la colombiana, son el resultado de la mezcla reciente entre tres poblaciones: europea, nativa americana y africana en diferentes porcentajes de acuerdo con la región (Valencia et al., 2013; Cataño et al., 2015). Esto hace que, en el estudio se pueda presentar estratificación entre los grupos, lo que puede generar resultados erróneos de asociación; por lo tanto, para el estudio de asociación en genes candidatos en poblaciones mezcladas, es necesario el uso de marcadores genéticos informativos de ascendencia que permitan calcular la composición ancestral individual y hacer uso de esta en la corrección de los análisis de asociación (Valencia et al., 2013).

Este trabajo se hizo con el fin de evaluar el efecto independiente de alelos y genotipos en variantes en los genes, además del efecto de la interacción entre los polimorfismos sobre la enfermedad arterial oclusiva crónica (EAOC) y la insuficiencia venosa crónica (IVC) en la población de Jardín, Antioquia, incluyendo, además de los factores de riesgo tradicionales, la composición genética ancestral como un factor que puede modificar estas asociaciones.

Materiales y métodos

Población de estudio

Diseño de estudio prospectivo de corte transversal. Se recolectó una muestra total de 237 individuos residentes en el municipio de Jardín, Antioquia. A la población mayor de 14 años para los desórdenes de las venas y de 45 años para EAOC. Las cuales aceptaron pertenecer al estudio mediante la firma del consentimiento informado.

La toma y medida de los datos y el procesamiento de las variables diagnósticas y el historial clínico, fue proporcionado por el Grupo de Investigación en

Trombosis en asocio con la E.S.E Hospital Gabriel Peláez Montoya de Jardín.

Definición de variables: Para la recolección de los datos en primer lugar se obtuvo la historia clínica y el examen físico completo de los pacientes cumplieron los criterios. Los datos históricos fueron suministrados por el paciente. A todos los participantes se les realizó una encuesta general, en la cual se consignaron tanto los antecedentes familiares y personales, así como la información demográfica y del estilo de vida (Tabla 1).

Tabla 1.

Definición y clasificación de las variables.

Nombre	Naturaleza	Tipo medición	Nivel medición	Valor
Edad	Cuantitativa	Continua	Razón	Años cumplidos
Sexo	Cualitativa	Categórica	Dicotómica	Masculino
				Femenino
Factores de riesgo	Cualitativa	Categórica	Nominal	Tabaquismo
				Hipertensión arterial: PA > 140/90
				Diabetes mellitus: glucemia > 126 mg/dl
				Hipercolesterolemia: LDL > 100 mg/dl Colesterol total > 200 mg/dl
				Hipertrigliceridemia > 150 mg/dl
Desórdenes venosos	Cualitativa	Categórica	Nominal	Relación CT/HDL > de 4.2
				Obesidad: IMC > 30
				Grado de compromiso en la clasificación CEAP

Genotipificación y análisis estadístico

Se analizaron 237 muestras de individuos voluntarios pertenecientes a la comunidad de Jardín, Antioquia que cumplieron con los criterios de inclusión, se les tomó una muestra de sangre para extraer ADN. El ADN se extrajo de sangre periférica por el método de Fenol-Cloroformo en el laboratorio de Genética Molecular de la Universidad de Antioquia, previa firma de consentimiento informado (con la aprobación del Comité de Ética de la Universidad de Antioquia). La concentración y calidad de las muestras fueron determinadas utilizando un NanoDrop2000.

El ADN extraído fue resuspendido en buffer Tris-EDTA, se prepararon alícuotas de trabajo y se almacenaron a -20°C. Se amplificaron 11 polimorfismos en los genes: angiotensinógeno (AGT), receptor de angiotensina II tipo 1 (AGTR1), enzima convertidora de angiotensina (ACE), receptor β1 adrenérgico (ADRB1), ATPasa de Ca²⁺ de membrana plasmática 1 (ATP2B1), integrina

β3 (ITGB3), receptor endotelial de agregación plaquetaria tipo 1 (PEAR1), prostaglandin sintasa 1 (PTGS1) y prostaglandin sintasa 2 (PTGS2), (tabla 2). La amplificación de los marcadores se hizo por medio de la reacción en cadena de la polimerasa (PCR). De las 11 variantes, 10 fueron cambios en el polimorfismo de un solo nucleótido (Single Nucleotide Polymorphism, SNP) y la discriminación alélica se hizo con la digestión de enzimas de restricción (Restriction Fragment Length Polymorphism, RFLP) en geles de agarosa al 2,5% teñido con bromuro de etidio. El polimorfismo localizado en el gen ACE pertenece a la presencia o ausencia de una inserción de tipo Alu de 288 pb en el intrón 16; el tamaño alélico se estableció mediante electroforesis en geles de agarosa al 2%, teñidos con bromuro de etidio.

Se calcularon las frecuencias genotípicas y alélicas y se realizó la prueba de equilibrio de Hardy-Weinberg con los programas GENEPOP v 3.1 y SNPstats, disponible en: <http://bioinfo.iconcologia.net/SNPstats/>

Tabla 2.
Genes candidatos.

Gen	rs#	Enzima
PTGS1 (COX1)	3842787	Faul
PTGS2 (COX2)	20417	Acil
AGT	699 (M235T)	Psyl
	4762 (T174M)	Ncol
AGTR1	5186	Ddel
ECA	4340	In/del
ITGB3 (GPIIIa)	5918	Mspl
PEAR 1	1204131	Tsp45I
ADRA1B	11743425	Maell
ADRA1B	17057305	Bme1390I
ATP2B1	17249754	MmeI

Se utilizó el programa ADMIXMAP, versión 3.8, para calcular la composición genética ancestral (europea, amerindia y africana) para cada individuo, así como para la población total, casos y controles, utilizando los AIMS (tabla 3). ADMIXMAP, versión 3.8, es un programa que emplea aproximaciones clásicas y bayesianas para modelar la mezcla individual, haciendo uso de la información aportada por los genotipos para los AIM en la población híbrida en estudio.

Los índices de ascendencia individuales europeo, africano y amerindio obtenidos se usaron como posibles variables en asociación de las enfermedades. También, se calculó el OR de cada uno de los 21 AIMS sobre la prevalencia IVC y EAOC. OR<1, protección; OR=1, nulo; OR>1, riesgo. Intervalos de confianza no deben pasar por 1, P<0.05.

Tabla 3.
Características de las variantes de ancestría.

Polimorfismo	rs#	Chr	Alelos	Alelo 1
MID-1752	rs2307948	1	In/del	In
FyNULL	rs2814778	1	A/G	A
AT3	rs3138521	1	In/del	In
MID-1386	rs2307582	1	In/del	In
GC-F	rs7041	4	T/G	T
MID-817	rs1610901	5	In/del	In
MID-1358	rs2307554	5	In/del	In
MID-856	rs1610941	5	In/del	In
MID-944	rs1611027	5	In/del	In
MID-1039	rs2067128	5	In/del	In
MID-2062	rs2308254	6	In/del	In

Polimorfismo	rs#	Chr	Alelos	Alelo 1
MID-1066	rs2067155	7	In/del	In
LPL	rs285	8	C/T	C
DRD2	rs1800498	11	C/T	T
APOA	rs3138522	11	In/del	In
RB2300	rs2252544	13	G/A	A
OCA2	rs1800404	15	G/C	C
MID-818	rs1610902	16	In/del	In
PV92	rs3138523	16	In/del	In
Sb19.3	rs3138524	19	In/del	In
MID-154	rs16434	20	In/del	In

Resultados y discusión

Población de estudio

En las características sociodemográficas de la población se encontró una edad promedio de 50 años y más de dos terceras partes de la muestra

es de población femenina. En la tabla 4 se puede observar la caracterización de la muestra con respecto a los factores de riesgo y al número de individuos que presentaron la condición^{1,2}.

Tabla 4.

Prevalencia de los DVCs en la población de Jardín según los parámetros C y A de la clasificación CEAP.

Prevalencias	C0	C1	C2	C3-5	A0	A1	A2-5	A6-18
Jardín	60,7%	50,2%	39,2%	12,6%	73,4%	43,9%	49,8%	14,8%

Se puede observar que las formas de mayor prevalencia son las menos graves, con respecto a ambos parámetros tanto el A como el C. Con respecto al último parámetro mencionado, el cual había sido reportado en múltiples estudios anteriores de diferentes poblaciones del mundo 21, 22, se observan concordancias con respecto a la distribución de la prevalencia donde igualmente se

puede observar que las de mayor presentación son las menos severas.

Variantes en los genes candidatos

Los genotipos para los marcadores en genes candidatos se distribuyeron de acuerdo con lo esperado bajo el modelo de equilibrio Hardy-Weinberg en la población total.

Tabla 5.

Frecuencias alélicas de los genes candidatos.

Marcador	Fenotipo	Alelo	Frecuencia (%)
ECA	A (0-18)	D	51
		I	49
	C (0-5)	D	51
		I	49
rs4762..T174M	A (0-18)	T	91
		C	9
	C (0-5)	T	91
		C	9
rs5186..AGTR1.	A (0-18)	A	80
		C	20
	C (0-5)	A	80
		C	20
rs5918..GP1IIa.	A (0-18)	T	84
		C	16
	C (0-5)	T	84
		C	16
rs699..M235T.	A (0-18)	T	59
		C	41
	C (0-5)	T	59
		C	41
rs20417..COX2.	A (0-18)	C	75
		G	25
	C (0-5)	C	75
		G	25
rs11743425. .ADRA1B	A (0-18)	G	93
		A	7
	C (0-5)	G	93
		A	7

Tabla 6.

Frecuencias genotípicas de los genes candidatos.

Marcador	Fenotipo	Genotipo	Frecuencia (%)
ECA	A (0-18)	D/D	26
		I/D	51
		I/I	23
	C (0-5)	D/D	26
		I/D	51
		I/I	23

Marcador	Fenotipo	Genotipo	Frecuencia (%)
rs4762..T174M	A (0-18)	T/C	18
		T/T	82
	C (0-5)	T/C	18
		T/T	82
rs5186..AGTR1.	A (0-18)	A/A	64
		A/C	33
		C/C	3
	C (0-5)	A/A	64
		A/C	33
		C/C	3
rs5918..GPIIIa.	A (0-18)	C/C	3
		T/C	27
		T/T	70
	C (0-5)	C/C	3
		T/C	27
		T/T	70
rs699..M235T.	A (0-18)	T/C	82
		T/T	18
		T/C	82
	C (0-5)	T/T	18
		C/C	57
		C/G	36
rs20417..COX2.	A (0-18)	G/G	07
		C/C	57
		C/G	36
	C (0-5)	G/G	07
		A/A	4
		G/A	7
rs11743425 ADRA1B	A (0-18)	G/G	89
		A/A	4
		G/A	7
	C (0-5)	G/A	7
		G/G	89
		G/G	89

Análisis de asociación de los genes candidatos con insuficiencia venosa crónica (IVC) y enfermedad arterial oclusiva crónica (EAOC)

En el análisis de asociación alélica de cada SNP en los genes candidatos con IVC y EAOC, al incluir y evaluar la significancia de los términos de interacción construidos por pares de marcadores, en todos los modelos se ajustó por edad, sexo,

IMC y composición ancestral. Al probar todas las posibles combinaciones por pares de marcadores, fueron significativas dos interacciones, las dos involucran el marcador. Se encontró asociación en la clasificación C345 entre el alelo G que es el que confiere una protección del polimorfismo rs20417 en el gen PTGS2 (COX2), con un OR en el modelo codominante de 0,22 ($p=0,016$) y en el modelo dominante 0,29 ($p=0,01$). Y se encontró asociación

en la clasificación A0 entre el alelo G que es el que confiere una protección del polimorfismo rs20417 en el gen PTGS2 (COX2), con un OR en el modelo codominante de 0,44 ($p=0,01$).

Hubo algunos genes candidatos que, aunque se obtuvo un OR significativo, el valor “ p ” no fue de importancia significativa como en la clasificación C345 entre el alelo A del polimorfismo rs11743425

en el gen ADRA1B, con un OR en el modelo recesivo de 3,62 ($p=0,19$), y se encontró que para este mismo gen en la clasificación A2345, con un OR en el modelo codominante de 3,44 ($p=0,2$) y en el modelo recesivo 3,56 ($p=0,11$). Los resultados de estas interacciones se evaluaron mediante modelos de permutación, esto debido a los amplios intervalos de confianza observados para los OR².

Tabla 7.
Asociación genotípica.

Clasificación	Marcador	Genotipo	OR	p
C0	ECA	I/D-I/I	1,07	0,87
	rs4762..T174M	T/C	0,56	0,18
	rs5186..AGTR1	C/C	3,80	0,16
	rs5918..GP1IIa.	T/C	0,72	0,11
	rs699..M235T.	T/C	1,01	0,99
	rs20417..COX2.	G/G	1,16	0,81
	rs11743425 ADRA1B	A/A	7,60	0,034
C1	ECA	I/D-I/I	1,01	0,98
	rs4762..T174M	T/C	0,94	0,86
	rs5186..AGTR1	A/C-C/C	1,49	0,20
	rs5918..GP1IIa.	T/C	0,64	0,36
	rs699..M235T.	T/C	1,99	0,089
	rs20417..COX2.	G/C-G/G	1,11	0,73
	rs11743425 ADRA1B	A/G-A/A	1,10	0,83
C2	ECA	I/D-I/I	0,57	0,13
	rs4762..T174M	T/C	0,49	0,1
	rs5186..AGTR1	A/C-C/C	0,77	0,45
	rs5918..GP1IIa.	T/C-C/C	1,20	0,6
	rs699..M235T.	T/C	0,46	0,08
	rs20417..COX2.	G/C-G/G	1,15	0,66
	rs11743425 ADRA1B	A/G-A/A	1,03	0,96
C (3, 4, 5)	ECA	I/D-I/I	0,84	0,73
	rs4762..T174M	T/C	0,68	0,51
	rs5186..AGTR1	A/C-C/C	0,56	0,24
	rs5918..GP1IIa.	T/C-C/C	0,97	0,95
	rs699..M235T.	T/C	0,95	0,93
	rs20417..COX2.	G/C-G/G	0,29	0,01
	rs11743425..ADRA1B	A/G-A/A	0,61	0,52

Clasificación	Marcador	Genotipo	OR	p
A0	ECA	I/D-I/I	0,94	0,89
	rs4762..T174M	T/C	0,86	0,75
	rs5186..AGTR1	A/C-C/C	0,69	0,31
	rs5918..GPIIIa.	T/C-C/C	0,74	0,45
	rs699..M235T.	T/C	2,65	0,43
	rs20417..COX2.	G/C	0,44	0,1
	rs11743425..ADRA1B	A/A	4,71	0,11
A1	ECA	I/D	0,77	0,77
	rs4762..T174M	T/C	1,47	0,33
	rs5186..AGTR1	C/C	1,16	0,86
	rs5918..GPIIIa.	C/C	1,20	0,84
	rs699..M235T.	T/C	1,56	0,28
	rs20417..COX2.	G/G	1,06	0,93
	rs11743425..ADRA1B	A/A	2,52	0,23
A (2, 3, 4, 5)	ECA	I/I	1,57	0,24
	rs4762..T174M	T/C	0,57	0,18
	rs5186..AGTR1	C/C	0,15	0,076
	rs5918..GPIIIa.	C/C	0,12	0,049
	rs699..M235T.	T/C	1,17	0,73
	rs20417..COX2.	G/G	0,95	0,94
	rs11743425..ADRA1B	A/A	3,56	0,11
A (6, 18)	ECA	I/I	1,32	0,61
	rs4762..T174M	T/C	1,08	0,89
	rs5186..AGTR1	A/C	1,21	0,43
	rs5918..GPIIIa.	C/C	0,68	0,74
	rs699..M235T.	T/C	1,56	0,5
	rs20417..COX2.	G/G	2,84	0,16
	rs11743425..ADRA1B	A/G	1,79	0,27

Al evaluar el efecto de los genotipos en los genes candidatos sobre el efecto de la insuficiencia venosa crónica y la enfermedad arterial oclusiva crónica, no se encontraron diferencias significativas por

genotipo para ninguno de los polimorfismos en los fenotipos. Posteriormente, se incluyeron las covariables edad, sexo e índices de ascendencia en un modelo multivariado de regresión lineal.

Tabla 8.

Asociación haplotípica para C.

ECA	rs4762 T174M.	rs5186 AGTR1.	rs5918 GPIIIa.	rs699 M235T.	rs20417 COX2.	rs11743425 ADRA1B.	OR (95% CI)	Valor p
I	T	C	T	T	C	G	34,23 (2,17 - 538,94)	0,0130
D	T	C	T	C	G	G	0,00 (0,00 - 0,61)	0,0360

Tabla 9.

Asociación haplotípica para A.

ECA	rs4762 T174M.	rs5186 AGTR1.	rs5918 GPIIIa.	rs699 M235T.	rs20417 COX2.	rs11743425 ADRA1B.	OR (95% CI)	Valor p
I	T	A	T	T	G	G	38,98 (2,52 - 602,12)	0,0095
I	T	A	T	C	G	G	0,02 (0,00 - 0,32)	0,0074

En cuanto a los componentes ancestrales, la población presenta una composición genética ancestral igual a la reportada para esta región, según estudios ya mencionados. La composición genética de la población de Jardín muestra el poco

grado de mestizaje que ha sufrido, lo que la hace clave para la identificación del efecto de uno o varios marcadores propios que se asocien con el efecto de la insuficiencia venosa crónica y la enfermedad arterial oclusiva crónica.

Conclusiones

Se encontró una tendencia de asociación a riesgo del genotipo AA en el marcador rs11743425 del gen ADRA1B para el fenotipo C0 y una asociación significativa con protección de los genotipos G/C-G/G en el marcador rs20417 del gen COX2 para los fenotipos C345.

El haplotipo ITCTTCG mostró una tendencia a riesgo de sufrir cualquier fenotipo dentro de la categoría C y el haplotipo DTCTCGG se asoció a protección.

(ECA) -(AGT, T174M) -(AGTR1) -(GPIIIa) -(AGT M235T) -(COX2) -(ADRA1B)

Se encontró una asociación a protección de los genotipos GC-GG en el marcador rs20417 del gen COX2 para el fenotipo A0 y del genotipo CC en el marcador rs5918 en el gen GPIIIa para los fenotipos A2345.

El haplotipo ITATTGG mostró una tendencia a riesgo de sufrir cualquier fenotipo dentro de la categoría A y el haplotipo ITATTCG se asoció a protección.

(ECA) -(AGT, T174M) -(AGTR1) -(GPIIIa) -(AGT M235T) -(COX2) -(ADRA1B)

Un incremento en el tamaño de la muestra estudiada y un análisis de un número mayor de genes candidatos permitirá aumentar el poder estadístico para verificar las tendencias observadas en los análisis genéticos.

Conflicto de intereses: Los autores declaran no tener conflictos de intereses.

Referencias bibliográficas

- Eklöf B, Perrin M, Delis K, Rutherford R, Gloviczki P. Updated terminology of chronic venous disorders: the VEIN-TERM transatlantic interdisciplinary consensus document. *Journal of vascular surgery*. 2009; 49(2):498–501.
- MARIO J E. *Evaluación del efecto de la composición genética ancestral sobre la prevalencia de los desórdenes venosos crónicos (DVC) con insuficiencia venosa crónica (IVC) y enfermedad arterial oclusiva crónica (EAOC) en la población de Jardín (Antioquia)* (datos no publicados).
- Robertson L, Evans C, Fowkes F. Epidemiology of chronic venous disease. *Phlebology / Venous Forum of the Royal Society of Medicine*. 2007; 23(3):103–11.
- Serra R, Buffone G, de Franciscis A, Mastrangelo D, Molinari V, Montemurro R, de Franciscis S. A genetic study of chronic venous insufficiency. *Annals of vascular surgery*. 2012; 26(5):636–42.
- Soca, PEM. *El síndrome metabólico: un alto riesgo para individuos sedentarios*. ACIMED [online]. 2009, vol.20
- ASOCIACIÓN COLOMBIANA DE ANGIOLOGÍA Y CIRUGÍA VASCULAR ASOVASCULAR. (2009). *Guía de diagnóstico y tratamiento de la enfermedad arterial oclusiva crónica de las extremidades inferiores*. Recuperado de: file:///C:/Users/sony/Downloads/GUIA-ARTERIAL-OCCLUSIVA-CRONICA-DE-LAS-EXT-INFERIORES%20(1).pdf
- Valencia D A, Naranjo C A, Parra M V, Caro M A, Valencia A V, Jaramillo C J, Bedoya G. Asociación y efectos de interacción en los genes AGT, AGTR1, ACE, ADRB2, DRD1, ADD1, ADD2, ATP2B1, TBXA2R y PTGS2 sobre la hipertensión en la población antioqueña. *Biomédica*, 2013; 33:598-614
- John Ubeimar Cataño Bedoya, Julieta Duque Botero, Carlos Andrés Naranjo González, Diana Carolina Rúa Molina, Javier Rosique Gracia, Andrés Felipe García Pineda, et al. Prevalencia de factores de riesgo cardiovascular en indígenas embera-chamí de Cristianía (Jardín), Antioquia. 2015. *IATREIA*. Vol. 28(1):5-16
- Mohana VU, Swapna N, Surender RS, Vishnupriya S, Padma T. Gender-related association of AGT gene variants (M235T and T174M) with essential hypertension –a case-control study. *Clin Exp Hypertens*. 2012; 34:38-44.
- Tang Z, Li X, Liao D. Associations of polymorphisms in the beta2-adrenergic receptor gene with essential hypertension in Han Chinese population. *Mol Biol Rep*. 2012; 39:9339-45. Recuperado de: <http://dx.doi.org/10.1007/s11033-012-1750-5>

Conflicto de intereses: Los autores manifiestan no tener ningún conflicto de intereses en ninguna de las fases del estudio.

Financiación: El estudio financiado por el Tecnológico de Antioquia IU y la Universidad de Antioquia.