



Casa abierta al tiempo

UNIVERSIDAD AUTÓNOMA METROPOLITANA
Unidad Xochimilco

UNIVERSIDAD AUTÓNOMA METROPOLITANA UNIDAD
XOCHIMILCO

División de Ciencias Biológicas y de la Salud

Departamento de Atención a la Salud

Licenciatura en Medicina

Informe Final de Servicio Social en Investigación

"Polimorfismo de un sólo nucleótido en el gen ecto nucleótido de pirofosfatasa 1 (ENPP1) y su relación con la estenosis aórtica calcificada."

Lugar de realización: Instituto Nacional de Cardiología Ignacio Chávez, Departamento de Inmunología.

Médico Pasante del Servicio Social: Hernán Ulises Ruíz Vásquez

Matrícula: 2202036068

Promoción: Agosto 2025 – Julio 2026

Asesor interno: Dr. Jaime Amadeo Bustos Martínez

Número económico: 8758

Asesor externo INCICH: Dr. Luis Manuel Amezcua Guerra

Cédula profesional: 3872266

Firma

Firma

Capítulo I. Proyecto de Investigación

I. Introducción

La estenosis aórtica es la valvulopatía más común en Norteamérica y Europa, para la cual no existen tratamientos farmacológicos que logren detener su progresión, dejando al reemplazo valvular como única opción terapéutica. Lejos de ser un proceso degenerativo pasivo, la enfermedad valvular aórtica calcificada (CAVD) es un proceso celular activo regulado por las células intersticiales valvulares. En este contexto, la enzima ecto-nucleótido de pirofosfatasa 1 (ENPP1) juega un papel crucial al hidrolizar el ATP en pirofosfato inorgánico (PPi), un potente inhibidor endógeno de la mineralización. Dado que los polimorfismos de un solo nucleótido (SNP) en el gen ENPP1 pueden alterar su actividad enzimática y generar un desequilibrio que favorece la acumulación de cristales de hidroxipatita, su estudio resulta de gran interés clínico. Por ello, el objetivo de este trabajo es determinar si el polimorfismo rs1044498 del gen ENPP1 está asociado con la estenosis aórtica calcificada, aportando conocimientos sobre las bases genéticas de la enfermedad, lo cual representa el primer paso fundamental para la futura identificación de posibles dianas terapéuticas.

II. Planteamiento del problema

La estenosis aórtica es la valvulopatía más prevalente, y a pesar de los avances científicos en la comprensión de su fisiopatología, las opciones terapéuticas siguen estando estrictamente limitadas a la intervención quirúrgica para el reemplazo valvular. Actualmente, no existen enfoques farmacológicos que permitan alterar su curso o frenar la progresión de la mineralización en las válvulas aórticas. En este contexto, la regulación de la mineralización mediada por la enzima ecto-nucleótido de pirofosfatasa 1 (ENPP1) ha ganado relevancia, ya que un desbalance en su función debido a variaciones genéticas podría favorecer la calcificación patológica y la apoptosis celular de las válvulas.

Ante este panorama, surge la necesidad de investigar a profundidad los factores genéticos involucrados en la enfermedad. Por lo tanto, nos planteamos la siguiente pregunta de investigación: ¿Existe una asociación significativa entre el polimorfismo de un solo nucleótido rs1044498 del gen ENPP1 y el desarrollo de la estenosis aórtica calcificada? Esta interrogante orientará los esfuerzos para comprender mejor las bases genéticas y los mecanismos moleculares subyacentes a la neurodegeneración y calcificación valvular.

III. Justificación

La estenosis aórtica es reconocida como la valvulopatía más común y estudiada en la práctica clínica; sin embargo, persiste una necesidad insatisfecha en la medicina debido a las limitaciones actuales en su tratamiento. Una vez establecido el diagnóstico de la enfermedad valvular aórtica calcificada (CAVD), el único

tratamiento disponible es la intervención quirúrgica invasiva para el reemplazo valvular, ya que no existen terapias alternativas que puedan prevenir o ralentizar la progresión de la mineralización. Este déficit en opciones terapéuticas resalta la importancia de comprender los mecanismos subyacentes a la fisiopatología de la CAVD.

En particular, el estudio de los polimorfismos en el gen ENPP1 ofrece una oportunidad significativa para mejorar el manejo de la enfermedad. La glucoproteína ENPP1 desempeña un papel crucial en la regulación de la mineralización ósea y en el metabolismo del pirofosfato inorgánico (PPI). Un desbalance en su función enzimática, provocado por alteraciones genéticas como los polimorfismos de un solo nucleótido (SNP), resulta en una producción desequilibrada de subproductos que fomenta la formación de cristales de hidroxapatita en el tejido valvular, facilitando la nucleación y el progreso de la enfermedad. Adicionalmente, esta disfunción puede contribuir a una acumulación excesiva de ATP extracelular, lo que agota las reservas celulares y desencadena la apoptosis, acelerando la progresión de la CAVD.

IV. Marco teórico

La estenosis valvular aórtica es una enfermedad progresiva y heterogénea caracterizada por la obstrucción del tracto de salida del ventrículo izquierdo (Joseph et al., 2017). Dicha obstrucción genera un aumento en la presión sistólica ventricular, lo que repercute directamente en el gasto cardíaco y desencadena una hipertrofia concéntrica como principal mecanismo de compensación miocárdica (Guía ESC/EACTS, 2021). Epidemiológicamente, representa la valvulopatía más frecuente que requiere tratamiento quirúrgico o intervención percutánea en Norteamérica y Europa, donde se realizan anualmente decenas de miles de reemplazos valvulares (Shah et al., 2023). Su prevalencia está estrechamente ligada al envejecimiento; mientras que afecta al 1-2% de los adultos menores de 65 años, su incidencia se dispara hasta un 10% en la población que transita la octava década de vida, presentando una proporción de afección mayor en hombres (3 a 4:1) en comparación con las mujeres (Zheng et al., 2020). Sin embargo, la mortalidad suele ser mayor en las mujeres debido a diagnósticos tardíos y a su propensión a acumular mayor fibrosis valvular con menor cantidad de calcio (Pawade et al., 2015).

Etiológicamente, la patología puede clasificarse según el sitio afectado o su origen, siendo las principales causas la presencia de una válvula aórtica bicúspide congénita —la cual es la causa más común de estenosis en pacientes menores de 70 años— y la calcificación degenerativa de una válvula tricúspide en poblaciones de mayor edad (Luis et al., s.f.). El desarrollo de la estenosis aórtica comparte factores de riesgo fundamentales con la aterosclerosis, tales como la edad avanzada, niveles séricos elevados de Lipoproteína A (LpA), hipertensión arterial,

tabaquismo, índice de masa corporal elevado, hipercolesterolemia y diabetes (Zheng et al., 2020; Shah et al., 2023).

A nivel molecular e histológico, durante décadas se creyó que la estenosis aórtica era el resultado de un proceso degenerativo y pasivo provocado por el desgaste mecánico del envejecimiento (Pawade et al., 2015). No obstante, la evidencia científica contemporánea ha demostrado que se trata de un proceso biológico activo, altamente complejo y estrictamente regulado, coordinado principalmente por las células intersticiales valvulares (VIC) ubicadas en la capa fibrosa de la válvula (Shah et al., 2023). La patogénesis de la enfermedad valvular aórtica calcificada (CAVD) se divide en dos etapas fisiopatológicas bien definidas: la fase de iniciación y la fase de propagación (Pawade et al., 2015).

La fase de iniciación es un proceso análogo al de la aterosclerosis que se desarrolla durante un tiempo prolongado, aproximadamente siete años, etapa conocida clínicamente como esclerosis aórtica (Zheng et al., 2020). Esta fase comienza con una lesión en el endotelio valvular, frecuentemente inducida por estrés hemodinámico, el cual es particularmente severo en individuos con válvula aórtica bicúspide (Zheng et al., 2020). El daño endotelial reduce la disponibilidad de óxido nítrico, facilitando la infiltración de lipoproteínas de baja densidad (LDL) y LpA hacia la capa fibrosa subendotelial (Shah et al., 2023). En este microambiente, las especies reactivas de oxígeno modifican las lipoproteínas, originando LDL oxidadas (OxLDL) que estimulan la extravasación de monocitos (Pawade et al., 2015). Estos monocitos se diferencian en macrófagos que fagocitan las OxLDL para convertirse en células espumosas, mejorando la expresión de moléculas de adhesión (ICAM-1, VCAM-1 y E-selectina) y amplificando el reclutamiento de mastocitos y linfocitos T (Zheng et al., 2020). Dicho infiltrado inmunitario desata una respuesta inflamatoria crónica mediante la secreción de citoquinas proinflamatorias como IL-1 β , IL-6, IL-8, TNF- α y TGF- β , promoviendo simultáneamente procesos fibróticos locales a través de la activación del sistema renina-angiotensina valvular (Pawade et al., 2015).

Posteriormente, la enfermedad transita hacia la fase de propagación, la cual se caracteriza por la activación y transformación fenotípica de las células intersticiales valvulares (VIC) (Zheng et al., 2020). Impulsadas por el entorno proinflamatorio y las lipoproteínas retenidas, las VIC quiescentes se diferencian en células con un fenotipo osteogénico, similar al de los osteoblastos, a través de la desregulación de vías de señalización cruciales como Wnt/ β -catenina, NOTCH1 y el eje RANK/RANKL/OPG (Shah et al., 2023). Una vez diferenciadas, las VIC producen y secretan proteínas de matriz extracelular asociadas al hueso (colágeno, fosfatasa alcalina, osteopontina y osteocalcina), lo que provoca el engrosamiento desorganizado y la rigidez de las valvas (Pawade et al., 2015). Este tejido fibroso sirve como andamiaje para el depósito de iones de calcio y fósforo (Demer & Tintut, 2021). A medida que el calcio se acumula, las VIC y los macrófagos sufren apoptosis, liberando microvesículas y cuerpos apoptóticos que funcionan como nidos para la nucleación incesante de cristales de hidroxipatita (Zheng et al., 2020). La

calcificación y la consiguiente alteración de la distensibilidad valvular generan un aumento sostenido en la tensión mecánica, estableciendo un ciclo de retroalimentación positiva (círculo vicioso) que perpetúa la lesión valvular y la progresión inexorable hacia la obstrucción hemodinámica severa (Shah et al., 2023).

Para comprender la susceptibilidad individual a esta cascada patológica, es imperativo analizar el componente genético, donde los Polimorfismos de un Sólo Nucleótido (SNP) juegan un papel protagónico (Elsevier, 2015). Los SNPs constituyen la forma más común de variación genética en el genoma humano y pueden influir directamente en la estructura, la expresión o la función enzimática de proteínas clave (Elsevier, 2015). Dentro de la biología de la calcificación valvular, destaca el gen del Ectonucleótido de Pirofosfatasa 1 (ENPP1) (Zheng et al., 2020). El ENPP1 codifica para una enzima transmembrana esencial en el metabolismo mineral, cuya función primordial es hidrolizar nucleótidos extracelulares (como el ATP) para generar pirofosfato inorgánico (PPi) (Shah et al., 2023). El PPi actúa como un potente inhibidor endógeno de la mineralización tisular y es vital para prevenir el depósito aberrante de calcio en tejidos blandos (Demer & Tintut, 2021). Se ha identificado que las variaciones genéticas en el locus de ENPP1, como el polimorfismo codificante rs1044498, pueden comprometer la regulación de este sustrato enzimático (Zheng et al., 2020). Esta alteración funcional promueve un desequilibrio bioquímico que exacerba la acumulación de hidroxipatita y agota las reservas de ATP, acelerando la diferenciación osteogénica y la calcificación de la válvula aórtica (Shah et al., 2023; Pawade et al., 2015).

Desde la perspectiva clínica, el abordaje de la estenosis aórtica se centra en la confirmación diagnóstica mediante ecocardiografía Doppler, clasificándose como grave cuando el área valvular es $\leq 1 \text{ cm}^2$, el gradiente medio de presión es $\geq 40 \text{ mmHg}$ y la velocidad máxima supera los 4.0 m/s (Guía ESC/EACTS, 2021). A diferencia de la aterosclerosis coronaria, hasta la fecha ningún tratamiento farmacológico, incluyendo terapias hipolipemiantes como las estatinas, ha logrado frenar o revertir la progresión natural de la estenosis aórtica calcificada (Joseph et al., 2017). Por consiguiente, una vez que el paciente desarrolla síntomas cardinales como disnea, angina o síncope, el pronóstico es desalentador sin intervención, y el reemplazo valvular se convierte en el estándar de oro (Guía ESC/EACTS, 2021). Las directrices actuales recomiendan el Reemplazo Quirúrgico de la Válvula Aórtica (RQVA) para pacientes jóvenes y de bajo riesgo operatorio, mientras que el Implante Percutáneo de Válvula Aórtica (TAVI) se prefiere en pacientes mayores de 75 años o con morbilidades que elevan el riesgo quirúrgico (Guía ESC/EACTS, 2021; Shah et al., 2023). La ausencia de terapias médicas subraya la urgencia de investigar blancos genéticos y moleculares, como el ENPP1, que eventualmente permitan el diseño de intervenciones para modificar el curso patológico en etapas tempranas.

V. Objetivo General

Determinar si el polimorfismo de un sólo nucleótido (SNP) rs1044498 (C_1207994_20) del gen ecto nucleótido de pirofosfatasa 1 (ENPP1) está asociado en pacientes con estenosis aórtica calcificada.

VI. Objetivos Específicos

- Evaluar la frecuencia alélica del SNP rs1044498 del gen ENPP1 en la población mexicana.
- Evaluar la frecuencia alélica del SNP rs1044498 del gen ENPP1 en pacientes mexicanos con estenosis aórtica calcificada.
- Identificar diferencias en la frecuencia alélica del SNP rs1044498 del gen ENPP1 entre pacientes con estenosis aórtica calcificada e individuos sin calcificación valvular.

VII. Hipótesis

La literatura científica sugiere que la enzima ENPP1 es esencial para la regulación de la mineralización de tejidos duros y blandos a través de la hidrólisis de nucleótidos. Un desbalance en esta función enzimática puede resultar en una calcificación patológica. Por lo tanto, se postula que los polimorfismos en el gen ENPP1 pueden inducir una retroalimentación positiva en la mineralización patológica. Específicamente, se plantea que el polimorfismo de un solo nucleótido (SNP) rs1044498 en el gen ENPP1 facilita la formación de cristales de hidroxapatita y promueve la calcificación del tejido valvular, contribuyendo de manera significativa al progreso de la estenosis aórtica calcificada (CAVD).

VIII. Metodología

El presente proyecto se desarrolló bajo un enfoque metodológico riguroso y estructurado, enfocado en el análisis genético y clínico para evaluar las características y factores asociados a la Enfermedad Valvular Aórtica Calcificada (CAVD) en una población de pacientes adultos de México. La investigación se llevó a cabo íntegramente en el Instituto Nacional de Cardiología Ignacio Chávez (INICICH), garantizando el cumplimiento de los más altos estándares de calidad, ética y rigor científico.

El flujo metodológico abarcó desde la selección meticulosa de los participantes hasta el procesamiento avanzado de muestras biológicas en laboratorio. Los pacientes ingresaron al estudio de forma estrictamente voluntaria, tras recibir una explicación detallada de los objetivos y procedimientos, culminando con la firma del consentimiento informado. Se garantizó que toda la información clínica y genética recopilada fuera tratada con absoluta confidencialidad y anonimato, utilizando los datos personales exclusivamente para la correcta identificación y seguimiento de la enfermedad con fines de investigación. La fase experimental consistió en la extracción de ADN genómico a partir de sangre periférica, procediendo a la

genotipificación de polimorfismos de un solo nucleótido (SNP) mediante técnicas moleculares de alta precisión, específicamente la Reacción en Cadena de la Polimerasa (PCR) en tiempo real.

IX. Tipo de estudio

De acuerdo con las características de su diseño y estructuración metodológica, la investigación se definió por su intención como un estudio aplicativo, orientado a analizar variables genéticas concretas en un problema de salud pública. Por la participación del investigador, se clasificó como analítico experimental, ya que implicó el procesamiento en laboratorio y el análisis molecular de las muestras biológicas para su genotipificación. En cuanto a su temporalidad, correspondió a un diseño transversal, puesto que las características clínicas y genéticas de la población de estudio se evaluaron en un solo momento en el tiempo.

Además, por la recolección de los datos, se trató de un estudio prospectivo, dado que la obtención de las muestras biológicas y la recopilación de la información clínica se ejecutó hacia adelante en el tiempo tras la aprobación del proyecto. Finalmente, por el análisis de los datos, se estructuró como un estudio comparativo, diseñado específicamente para contrastar las frecuencias alélicas y genotípicas entre el grupo de pacientes diagnosticados con estenosis aórtica calcificada y los individuos de control.

X. Población, criterios de inclusión, de exclusión

Población:

La población objetivo estuvo compuesta por adultos mayores de 18 años con diagnóstico de CAVD. La muestra final se calculó estadísticamente en 150 participantes, conformada por pacientes elegibles que se encontraban en protocolo para recambio valvular aórtico o implante percutáneo de válvula aórtica (TAVI), o que ya habían sido sometidos a dichos procedimientos por CAVD

Criterios de inclusión:

- Pacientes con diagnóstico de CAVD confirmado en el Instituto Nacional de Cardiología Ignacio Chávez.
- Diagnóstico respaldado y determinado mediante ecocardiografía o tomografía computada.
- Pacientes con una gravedad de CAVD suficiente que justificara haber sido sometidos a recambio valvular aórtico/TAVI, o encontrarse en protocolo activo para dicho recambio.

Criterios de exclusión

- Anomalías congénitas cardíacas.
- Enfermedad renal terminal o cáncer.

- Enfermedades autoinmunes o uso de terapia de inmunosupresión.
- Embarazo.
- Enfermedad por depósito de cristales de pirofosfato de calcio, hidroxapatita o hiperostosis esquelética idiopática difusa.

XI. Variables

Tipo de variable	Nombre de la variable	Descripción
Independiente	Polimorfismo genético (SNP)	Variante en la secuencia de ADN evaluada. Definición operacional: Frecuencia alélica y genotípica.
	Edad	Años cumplidos.
	Sexo	Categorizado en hombre y mujer.
	Factores de riesgo cardiovascular	Condiciones como obesidad, hipertensión, diabetes, dislipidemia y tabaquismo.
	Comorbilidades	Evaluidas individualmente como positivas/negativas.
	Características anatómicas	Morfología de la válvula evaluada por ecocardiograma.
Dependientes	Estenosis aórtica (EA)	Presencia o ausencia de la enfermedad
	Gravedad de la EA	Evaluada mediante el área valvular aórtica.
	Función del ventrículo izquierdo	Medida a través de la Fracción de eyección del ventrículo izquierdo (FEVI)
	Síntomas clínicos y cambios estructurales	Presencia o ausencia de síntomas (disnea, angina, síncope) y alteraciones patológicas como hipertrofia o dilatación ventricular.

XII. Definiciones operacionales

- **Estenosis aórtica (EA):** Se define operacionalmente como la presencia o ausencia de la enfermedad, determinada y respaldada con base en los hallazgos de ecocardiografía u otros métodos diagnósticos de imagen.
- **Polimorfismo genético (SNP rs1044498):** Variante específica en la secuencia del ADN evaluada en el estudio. Operacionalmente se determina mediante el cálculo de la frecuencia alélica y genotípica en la muestra poblacional.
- **Gravedad de la estenosis aórtica:** Nivel de obstrucción hemodinámica evaluado mediante parámetros ecocardiográficos, los cuales incluyen: área valvular aórtica (rango normal 2.5 a 4.0 cm²), gradiente de presión transvalvular (normal <10 mmHg en reposo), velocidad máxima del flujo transvalvular (normal <2.5m/s) e índice de volumen latido (rango normal 30 a 70 ml/m²).

- **Función del ventrículo izquierdo:** Se evalúa operacionalmente a través de la medición de la Fracción de Eyección del Ventrículo Izquierdo (FEVI), considerando como parámetro de referencia un rango normal del 55% al 70%.

XIII. Materiales y métodos

Recolección de datos y muestras biológicas:

El estudio incluyó pacientes que participaron voluntariamente tras la firma de un consentimiento informado. Se extrajo una muestra de 5 ml de sangre periférica, la cual fue recolectada en tubos con EDTA para prevenir la coagulación y se mantuvo refrigerada a -70°C hasta el momento de su procesamiento.

Extracción de ADN genómico:

La extracción de ADN se llevó a cabo utilizando el kit "Minikit de ADN genómico PureLink™" (Thermo Fisher, USA). El protocolo consistió en realizar una mezcla de células sanguíneas con PBS, a la cual se adicionó proteinasa K y RNasa, con periodos de incubación a 37°C y 55°C para promover la digestión proteica y eliminar ARN. Posteriormente, mediante la adición de Lysis/Binding Buffer y etanol, la muestra fue transferida a columnas de centrifugación donde se sometió a repetidos ciclos de centrifugación (10,000 x g) y lavados con Wash Buffers. Finalmente, el ADN purificado se eluyó y se cuantificó utilizando absorbancia UV a 260 nm.

Diseño de sondas y Reacción en Cadena de la Polimerasa (PCR):

La genotipificación de los polimorfismos se realizó mediante PCR en tiempo real. Se utilizaron ensayos de sondas TaqMan específicas de Thermo Fisher ("TaqMan® SNP Genotyping Assays") para evaluar las secuencias de los polimorfismos rs1044498 y rs7754586 del gen ENPP1 en el cromosoma 6q23.1.

La mezcla de reacción incluyó el ADN genómico, primers específicos, sondas TaqMan, enzima Taq DNA polimerasa, buffer y dNTPs. El programa del termociclador consistió en una desnaturalización inicial a 95°C durante 10 minutos, seguida de 40 ciclos de amplificación (desnaturalización a 95°C por 15 segundos, hibridación a 60°C por 1 minuto, y extensión/detección de fluorescencia a 72°C por 15 segundos).

Análisis Estadístico:

La determinación de los polimorfismos se realizó mediante discriminación alélica. Posteriormente, se calcularon las frecuencias alélicas y la distribución de los genotipos. Para evaluar la significancia de la asociación entre el SNP y la estenosis aórtica, se empleó la prueba de Chi-cuadrado (X^2). Adicionalmente, se utilizó un modelo de Regresión Logística Multinomial para calcular las razones de momios

(Odds Ratios) y sus respectivos intervalos de confianza bajo distintos modelos de herencia.

XIV. Resultados: cuadros y gráficas.

Por motivos de confidencialidad, protección de la propiedad intelectual y normatividad institucional, en este informe no se incluyen los cuadros, gráficas ni datos cuantitativos específicos obtenidos durante el desarrollo experimental y clínico. Dichos datos son propiedad intelectual del Instituto Nacional de Cardiología Ignacio Chávez (INCIH) y se encuentran bajo el resguardo formal del Dr. Luis Manuel Amezcua Guerra, tutor responsable del proyecto.

Sin embargo, a manera de resumen de los resultados obtenidos tras el procesamiento de las muestras y el análisis estadístico, se destaca lo siguiente:

- En el análisis del SNP rs1044498 del gen ENPP1 realizado en la población de casos y controles, se observó que ambos grupos se encontraron en equilibrio de Hardy-Weinberg (Casos $X^2 = 0.42$; Controles $X^2 = 2.84$), lo cual respalda la calidad y representatividad de los datos genéticos obtenidos en el laboratorio.
- Las frecuencias genotípicas y alélicas mostraron distribuciones similares entre ambos grupos. Específicamente, la frecuencia del alelo C fue de 0.211 en los casos y de 0.176 en los controles, diferencia que no alcanzó significancia estadística al aplicar la prueba de Chi-cuadrado (X^2). El cálculo del odds ratio (OR) por alelo indicó que la presencia del alelo C no se asocia a un incremento de riesgo para pertenecer al grupo de casos (OR = 0.81), mostrando una tendencia protectora no significativa. Al evaluar los modelos de herencia, los modelos dominante (OR = 1.22) y codominante (OR = 1.16) no revelaron asociaciones estadísticamente relevantes. El modelo recesivo arrojó un OR de 3.71, el cual carece de solidez estadística concluyente debido a la muy baja frecuencia del genotipo CC en la muestra estudiada.

Actualmente, la información recabada forma parte de una línea de investigación institucional más amplia orientada al estudio de la calcificación cardiovascular y los factores genéticos asociados, por lo que los resultados finales serán incluidos en una próxima publicación científica en una revista indizada

XV. Análisis de resultados.

A pesar de la restricción para presentar los datos numéricos y gráficos en este documento por derechos de autoría institucional, de manera general se puede señalar que el desarrollo del proyecto permitió estandarizar y ejecutar exitosamente las técnicas de extracción de ADN genómico a partir de sangre periférica, así como la genotipificación mediante Reacción en Cadena de la Polimerasa (PCR) en tiempo real con sondas TaqMan para el SNP rs1044498 del gen ENPP1 en la muestra poblacional.

La integración de las evaluaciones moleculares y la recopilación de variables clínicas permitieron consolidar una base metodológica y analítica sólida para el estudio de las frecuencias alélicas y genotípicas en pacientes con Enfermedad Valvular Aórtica Calcificada (CAVD). El análisis estadístico detallado y la discusión específica de los hallazgos permanecen bajo el resguardo del equipo de investigación del Instituto Nacional de Cardiología Ignacio Chávez para los fines de la futura publicación científica en marcha.

XVI. Conclusiones de la investigación

El desarrollo de este proyecto de investigación permitió implementar con éxito un protocolo integral de análisis clínico y genético para el estudio de la Enfermedad Valvular Aórtica Calcificada (CAVD) en una muestra de la población mexicana. La estandarización de las técnicas de extracción de ADN y la genotipificación del polimorfismo rs1044498 del gen ENPP1 mediante PCR en tiempo real contribuyen significativamente a la consolidación de metodologías moleculares aplicadas a la cardiología dentro del instituto.

Si bien los datos experimentales y estadísticos precisos no pueden ser presentados en este documento por restricciones institucionales de propiedad intelectual, la experiencia obtenida y el análisis preliminar evidencian la viabilidad y la enorme relevancia de estudiar las bases genéticas de las valvulopatías. El proyecto refuerza la noción de que la CAVD no es un simple proceso degenerativo, sino una patología celular activa donde la regulación enzimática de la mineralización (como la mediada por ENPP1) juega un papel preponderante.

Esta investigación se suma a la base científica emergente que busca desentrañar los mecanismos moleculares de la calcificación cardiovascular. Es imperativo continuar con esta línea de investigación, ampliando el tamaño de la muestra y explorando otros polimorfismos relacionados, con la finalidad de aportar conocimientos que en el futuro permitan la identificación de nuevas dianas terapéuticas farmacológicas capaces de detener o revertir el curso de la estenosis aórtica, mejorando así el pronóstico y la calidad de vida de los pacientes.

XVII. Bibliografía

- Fernández González L, Blanco Mata R, Arriola Meabe J, Luis García M, Galdeano Miranda JM. Vigencia de la valvuloplastia con balón en la estenosis aórtica congénita. Experiencia desde los inicios de la técnica. An Pediatr (Barc). 2022;96:265-7
- Vahanian, A., Beyersdorf, F., Praz, F., Milojevic, M., Baldus, S., Bauersachs, J., Capodanno, D., Conradi, L., De Bonis, M., De Paulis, R., Delgado, V., Freemantle, N., Gilard, M., Haugaa, K. H., Jeppsson, A., Jüni, P., Pierard, L., Prendergast, B. D., Sádaba, J. R., Tribouilloy, C., Wojakowski, W., & Grupo de Documentos Científicos de la ESC/EACTS. (2021). Guía ESC/EACTS

2021 sobre el diagnóstico y tratamiento de las valvulopatías. Revista Española de Cardiología. <https://doi.org/10.1016/j.recesp.2021.11.023>

- Joseph, J., Naqvi, S. Y., Giri, J., & Goldberg, S. (2017). Aortic Stenosis: Pathophysiology, Diagnosis, and Therapy. *The American Journal of Medicine*, 130(3), 253-263.
- Zheng, K. H., Tzolos, E., & Dweck, M. R. (2020). Pathophysiology of Aortic Stenosis and Future Perspectives for Medical Therapy. *Cardiology Clinics*, 38(1), 1-12.
- Shah, S. M., Shah, J., Lakey, S. M., Garg, P., & Ripley, D. P. (2023). Pathophysiology, emerging techniques for the assessment and novel treatment of aortic stenosis. *Open Heart*, 10(1), e002244.
- Meredith, T., Roy, D., Hayward, C., Feneley, M., Kovacic, J., Muller, D., & Namasivayam, M. (2024). Strain Assessment in Aortic Stenosis: Pathophysiology and Clinical Utility. *Journal of the American Society of Echocardiography*, 37(1), 64-76.
- Génèreux, P., Pibarot, P., Redfors, B., Mack, M. J., Makkar, R. R., Jaber, W. A., ... & Leon, M. B. (2017). Staging classification of aortic stenosis based on the extent of cardiac damage. *European Heart Journal*, 38(45), 3351-3358.
- Pawade, T. A., Newby, D. E., & Dweck, M. R. (2015). Calcification in Aortic Stenosis: The Skeleton Key. *Journal of the American College of Cardiology*, 66(5), 561-577.
- Demer, L. L., & Tintut, Y. (2021). Hearts of Stone: Calcific Aortic Stenosis and Antiresorptive Agents for Osteoporosis. *Circulation*, 143(25), 2428-2430.
- Pujari, S. H., & Agasthi, P. (2023). Aortic Stenosis. In *StatPearls*. StatPearls Publishing.

Capítulo II. Conclusiones del pasante sobre su servicio social.

Con relación a su formación como persona.

El año de Servicio Social en el Instituto Nacional de Cardiología Ignacio Chávez ha representado una etapa de introspección profunda y un verdadero catalizador para mi madurez y crecimiento humano. A diferencia del vertiginoso ritmo intrahospitalario del internado médico de pregrado, donde la inmediatez de la clínica y la urgencia dictan el actuar diario, la inmersión en un protocolo de investigación en un instituto nacional de tercer nivel me exigió desarrollar un temple distinto y una nueva perspectiva. Aprendí que la ciencia requiere de una paciencia inquebrantable, una alta tolerancia a la frustración y una meticulosidad absoluta.

Enfrentarme a los procesos minuciosos de laboratorio me enseñó a valorar el rigor, la ética profesional y la perseverancia. A nivel personal, este año me permitió fortalecer mi capacidad de adaptación frente a lo desconocido, forjar resiliencia frente a los inevitables reveses experimentales y cultivar la empatía y la humildad necesarias para colaborar armónicamente en un equipo multidisciplinario. Comprendí el inmenso valor de la sinergia intelectual, donde cada investigador, técnico y médico especialista aporta una pieza fundamental al vasto rompecabezas del conocimiento, enriqueciendo mi visión de la vida y de las relaciones interpersonales.

Con relación a su formación profesional.

Profesionalmente, la oportunidad de realizar mi servicio social en la modalidad de investigación bajo la tutela del Dr. Luis Manuel Amezcua Guerra ha sido un hito transformador y definitivo en mi carrera médica. La medicina contemporánea no solo se nutre de la práctica clínica, sino de la generación incesante y rigurosa de evidencia científica. Durante este periodo, adquirí competencias técnicas altamente especializadas que trascienden el currículo médico tradicional, dominando técnicas de biología molecular complejas como la extracción de ADN genómico y la genotipificación mediante Reacción en Cadena de la Polimerasa (PCR) en tiempo real utilizando ensayos de discriminación alélica con sondas TaqMan.

Asimismo, desarrollé un pensamiento analítico y epidemiológico robusto al adentrarme en el análisis estadístico avanzado, interpretando modelos de regresión logística multinomial y evaluando el equilibrio de Hardy-Weinberg para comprender el impacto de las variantes genéticas en la estenosis aórtica calcificada.

El entorno de excelencia del INCICH me impulsó a mantener un alto estándar de actualización médica. Tuve la invaluable oportunidad de complementar mi formación asistiendo a foros de gran relevancia, como el Congreso SOLACI SOCIME, el XXXIV Congreso Mexicano de Cardiología y las LVII Jornadas Médico-Quirúrgicas. Más allá de las habilidades manuales de laboratorio, este entorno de excelencia académica me inculcó el rigor estricto del método científico, agudizó mi lectura

crítica de la literatura médica internacional y potenció mi capacidad para estructurar y redactar reportes científicos. Esta experiencia me ha preparado integralmente para afrontar los desafíos de la medicina traslacional moderna, consolidando mi vocación por la actualización médica continua y la búsqueda de la excelencia clínica basada en evidencia.

Con relación a su aportación a la comunidad.

Aunque mi labor diaria como pasante de investigación en salud no se desarrolló en el contexto tradicional de un consultorio de primer nivel con atención directa a pacientes, el impacto de mi trabajo posee una profunda e innegable vocación de servicio hacia la sociedad mexicana. La estenosis aórtica calcificada representa la valvulopatía más frecuente a nivel global, y en la actualidad, constituye una carga inmensa para los sistemas de salud al carecer de tratamientos farmacológicos preventivos, dejando al reemplazo valvular quirúrgico o percutáneo como la única vía terapéutica.

Al contribuir arduamente al entendimiento de las bases genéticas, fisiopatológicas y moleculares de esta enfermedad debilitante —específicamente a través del análisis de los polimorfismos del gen ENPP1—, mi esfuerzo intelectual y técnico se suma a una línea de investigación fundamental que ostenta el potencial de descubrir, a mediano y largo plazo, nuevas y efectivas dianas terapéuticas. Esta es, en su esencia más pura, una aportación perdurable y trascendental a la comunidad: generar el cimiento científico sólido que el día de mañana podría evitar intervenciones cardiovasculares invasivas, disminuir la morbilidad asociada y mejorar drásticamente la calidad y esperanza de vida de miles de pacientes. La investigación es el motor del progreso médico, y formar parte de ella es mi mayor contribución a la salud pública de mi país.

En relación con su institución educativa.

Me siento profundamente agradecido y orgulloso de ser egresado de la Universidad Autónoma Metropolitana, Unidad Xochimilco. Enfrentarme a un protocolo de investigación molecular en un Instituto Nacional de Tercer Nivel me hizo valorar enormemente el Sistema Modular de la UAM. Las herramientas de investigación, el fomento al pensamiento crítico y la capacidad de análisis que la universidad nos inculca trimestre tras trimestre, fueron la base que me permitió desenvolverme con soltura y seguridad en este proyecto.

La UAM me enseñó a no ser un ente pasivo ante el conocimiento, sino a cuestionarlo y buscar siempre la aplicación social del mismo. A pesar de los retos globales que atravesamos durante nuestra formación, el modelo educativo me brindó la autonomía necesaria para aprender a aprender. Me llevo de mi alma mater un sentido inquebrantable de responsabilidad social y la convicción de poner siempre los conocimientos científicos adquiridos al servicio de las problemáticas de nuestro país.