

Agregación familiar y factores de riesgo de enfermedad cardiovascular isquémica en individuos afectados

Familial aggregation and risk factors for ischemic cardiovascular disease in affected individuals

Julio Armando Sánchez Delgado ¹
Nailé Edita Sánchez Lara ²

¹ Centro Municipal de Genética/Asesoramiento Genético, Banes, Holguín, Cuba,
Correo electrónico: julioashlg@infomed.sld.cu

² Filial de Ciencias Médicas Urselia Díaz Báez/Estudiante, Banes, Holguín, Cuba,
Correo electrónico: naile.sl@nauta.cu

Resumen:

Introducción: La enfermedad cardiovascular isquémica es un problema de salud global. **Objetivo:** Determinar la epidemiología clínico-genética, factores de riesgo y ansiedad-depresión en individuos afectados por enfermedad cardiovascular isquémica. **Método:** se realizó una investigación observacional, analítica, longitudinal y retrospectiva, caso/ control a partir de la población del municipio Banes, provincia Holguín durante Mayo 2020-Mayo 2022. El universo abarcó la totalidad de individuos diagnosticados y sus familias. Por muestreo aleatorio simple, se obtuvo la muestra (149 casos) y se conformó el grupo control a razón de 3:1 (447 individuos sin antecedentes de enfermedad). Fueron cumplidos los requisitos bioéticos. Se aplicaron criterios de inclusión/exclusión. Fueron utilizados los estadígrafos: Chi cuadrado, Odd Ratio (OR), incluidos p e intervalo de confianza. Se operacionalizaron las variables: edad, grado de consanguinidad y factores de riesgo. Se obtuvo el árbol genealógico. **Resultados:** Los familiares de primer y segundo grado de consanguinidad mostraron la mayor incidencia de enfermedad. El grupo de edades de 60-69 años resultó más afectado. Se demostró agregación familiar para la enfermedad ($X^2=45,93$ OR=5,85 IC99,9% (3,29; 10,41)). La miocardiopatía isquémica (43,3%), y las arritmias (20,7%), fueron formas de presentación destacables. Los factores de riesgos mostraron asociación para la enfermedad ($X^2=67,11$ p $\leq 0,001$). La hipertensión arterial ($X^2=57,9$ OR=3,04 IC99,9% (2,27; 4,06)) y el tabaquismo ($X^2=45,7$ OR=2,66 IC99,9% (2,3; 5,6)) expresaron asociación altamente significativa para enfermedad cardiovascular isquémica. **Conclusiones:** La enfermedad cardiovascular isquémica es multifactorial con agregación familiar demostrada.

Palabras clave: enfermedad cardiovascular isquémica/ agregación familiar/ epidemiología

I. INTRODUCCIÓN

La enfermedad cardiovascular isquémica tiene un componente hereditario complejo con influencia de fenómenos ambientales y no sigue los patrones clásicos de herencia. Varios estudios de cohortes han identificado que los antecedentes familiares se asocian con un mayor riesgo de presentar la enfermedad, sugieren la importancia de los factores genéticos como responsables entre 35-55% de la heredabilidad de la enfermedad cardiovascular isquémica y han permitido identificar 55 loci distribuidos en los cromosomas 1, 2, 4, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 15, 17, 18 y 19; cada uno de ellos con una o más variantes genéticas asociados a dicha enfermedad. ^{1,2}

Más de siete millones de personas mueren cada año como consecuencia de enfermedades cardiovasculares isquémicas, 12,8% de todas las muertes. Este fenómeno seguirá en ascenso en los próximos

años, y se pronostican aproximadamente 24,2 millones de muertes anuales para el 2030. Se estima que uno de cada seis varones y una de cada siete mujeres en Europa mueren de infarto agudo de miocardio. Cifras similares ocupan a América del Norte.³

La American Heart Association, plantea una incidencia de más de 2 millones de pacientes ingresados por cardiopatía isquémica en los Estados Unidos, de ellos 669 000 calificaron como angina inestable y 896 000 como infartos de miocardio, con detalles significativos sobre edad y sexo. Las mujeres sufrieron un primer ataque cardíaco alrededor de los 70,4 años y los hombres con 65,8 años, y además, 43 % de los ingresos fueron mujeres.⁴

En Cuba al finalizar el año 2020, las enfermedades del corazón ocuparon el primer lugar con una tasa de 238,1 por 100 000 habitantes, seguida de la muerte por tumores malignos, cuya tasa fue de 223,0, ambas causas representaron 47,5 % del total de las defunciones del año. Según sexo, la tasa de mortalidad masculina (14 355 defunciones) es 1,2 veces mayor para las enfermedades del corazón que en el sexo femenino.⁵

II. MÉTODO

Se realizó un estudio observacional, analítico, longitudinal y retrospectivo de casos / control, a partir de la consulta de referencia de enfermedades crónicas no transmisibles en Banes, provincia Holguín durante el período enero 2020- febrero 2022, con el objetivo de determinar la epidemiología clinico-genética de la enfermedad cardiovascular isquémica (ECI) en individuos y familias afectadas. El Universo estuvo constituido por la totalidad individuos con diagnóstico de ECI. Por muestreo aleatorio simple quedó establecida la muestra por 149 individuos con diagnóstico de ECI (grupo caso); a los que los autores aplicaron una encuesta para obtener los datos y una entrevista con la finalidad de confeccionar el árbol genealógico. La encuesta y el modelo de entrevista fueron diseñados por los autores, validados por expertos y a partir del modelo aplicado por el Centro Nacional de Genética Médica para la confección del árbol genealógico.

Fueron determinados como criterios de inclusión y exclusión para los casos, los siguientes:

Criterios de inclusión: -Diagnóstico clínico de enfermedad cardiovascular isquémica. -Residir en el área de salud. -Estar presentes en el momento del estudio.

Criterios de exclusión: -Trastornos psicológicos que invalidaran la participación. -Enfermedades asociadas descompensadas. -Individuos con ECI descompensada en el momento de la investigación.

Para la obtención de los controles se tuvo en consideración el grupo de individuos sin antecedentes de ECI, de la misma población que dio origen a los casos; se siguió un muestreo aleatorio simple de la misma población en riesgo, apareados en edad y sexo, proporción de 3:1, que incluyó 447 individuos.

Se definieron como variables a estudiar aquellas de mayor incidencia en la muestra investigada y se descartaron las de menor relevancia estadística. Las variables estudiadas fueron: grado de consanguinidad, sexo, edad y factores de riesgo: tabaquismo, alcoholismo, antecedentes familiares, obesidad, hipertensión arterial, entre otros. Las variables se expresaron en valores absolutos y porcentuales. A cada participante se le confeccionó el árbol genealógico, hasta cuatro generaciones para identificar familiares con diagnóstico positivo de ECI, que facilitó recoger los datos para satisfacer los objetivos del estudio.

Se compararon los datos entre familiares de primer, segundo y tercer grados de consanguinidad de casos y controles con enfermedad cardiovascular isquémica o no. Se utilizó el Chi cuadrado (χ^2) y el Odd Ratio (OR) a través del programa estadístico MedCal versión 4.16 g y se incluyó p e intervalo de

confianza. La magnitud de asociación de variables se obtuvo por cálculo de OR. Para OR mayor que la unidad se consideró resultado significativo y evidencia de asociación, concluyendo la existencia de agregación familiar de la enfermedad. Si OR menor que la unidad se consideró resultado no significativo, no evidencia de asociación y concluyendo no agregación familiar. Para el cálculo de OR se utilizó la fórmula: $OR = \frac{a \times b}{c \times d}$

El protocolo de investigación se presentó al Comité de Ética del policlínico, que lo aprobó. A los individuos se les ofreció información relativa al estudio y expresaron su voluntariedad a través de la firma del consentimiento informado. Se garantizó la confidencialidad y se cumplieron las directrices para investigaciones en humanos según la Declaración de Helsinki.

III. RESULTADOS

La enfermedad cardiovascular muestra una marcada incidencia luego de la quinta década de la vida, para ambos sexos. Los grupos de edades 50-59 años (7 individuos 13,2%) y 60-69 años (5 individuos 9,5%) muestran los valores mayores para el sexo masculino. Para el sexo femenino el grupo de 70-79 años es el más representativo (9 individuos 17%) con una diferencia de un individuo más que el grupo de edades de 60-69 años (8 individuos 15%). El cálculo de chi cuadrado obtiene un valor de 3,28 y muestra una homogeneidad sin diferencia estadística entre ambos sexos.

Tabla 1. Distribución de individuos con enfermedad cardiovascular isquémica según sexo/edad. Municipio Banes. Provincia Holguín.

Grupos de edades	Sexo				Total	
	Masculino		Femenino		Fr	%
	Fr	%	Fr	%		
20 -29 años	1	1,8	1	1,8	2	3,7
30-39 años	1	1,8	3	5,7	4	7,6
40-49 años	4	7,6	6	11,3	10	18,8
50-59 años	7	13,2	5	9,5	12	22,7
60-69 años	5	9,5	8	15	13	24,5
70 años y más	3	5,7	9	17	12	22,7
Total	21	39,6	32	60,3	53	100

$X^2=3,28$ $G1=5$ $p=0,656$

El comportamiento genealógico de la enfermedad cardiovascular isquémica para los casos muestra que los familiares de primer (20 individuos 9,6%) y segundo grado (15 individuos 3,2%) resultaron los de mayor representación, mientras que los controles para igual grado de parentesco resultaron en valores decrecientes; para el primer grado, 10 individuos (1,6%) y en el segundo grado, 8 individuos (0,5%).

Tabla 2. Comportamiento genealógico de la enfermedad cardiovascular isquémica en familiares afectados. Casos/Controles.

Familiares afectados según grado de parentesco con caso índice.	Caso		Control	
	No	%	No	%
Familiares de primer grado	207	100	598	100
Padres	11	5,3	6	1
Hermano/as	6	2,8	3	0,5

Hijos/as	3	1,4	1	0,1
Total	20	9,6	10	1,6
Familiares de segundo grado	455	100	1395	100
Abuelo/a	8	1,7	5	0,3
Tías/os	5	1	2	0,1
Sobrinas/os	2	0,4	1	0,0
Total	15	3,2	8	0,5
Familiares de tercer grado	338	100	703	100
Bisnietos/as	3	0,8	1	0,1
Primos/as	1	0,2	0	0
Total	4	1,1	1	0,1

El análisis de agregación familiar tuvo en cuenta los familiares de primer y segundo grado para casos y controles. De 697 familiares casos fueron enfermos 35, y para 2011 familiares controles, 18 de estos presentaron la enfermedad. El estadígrafo chi cuadrado para asociación de variables determinó un valor de 45,93 para una probabilidad menor de 0,0001, interpretado como existencia de asociación entre la presencia de asma bronquial y antecedente familiar con una probabilidad mínima de que ocurra el fenómeno al azar. El cálculo de Odd Ratio expresó que la enfermedad es 5,85 veces más frecuente en los familiares casos que en los familiares controles, con un intervalo de confianza entre 3,29 y 10,41. Estos valores permiten concluir que para la muestra incluida en la investigación existe una asociación estadística altamente significativa entre las variables y la existencia de agregación familiar para enfermedad cardiovascular isquémica entre los familiares de los casos.

Tabla 3. Análisis de agregación familiar. Enfermedad cardiovascular isquémica.

	Casos	Controles	Total
Familiares con ECI	35	18	53
Familiares sin ECI	662	1993	2655
Total	697	2011	2708
X²= 45,93	p<0,0001	OR=5,85	IC99,9% (3,29; 10,41)

Predominó el hábito de fumar a expensas de los familiares afectados por la enfermedad al estar presente en 148 individuos (95,5%), entre los familiares no afectados este factor de riesgo se expresó en 97 individuos (40,5%); los valores nominales no expresan una diferencia significativa entre familiares de ambos grupos. Los antecedentes familiares de la enfermedad resultaron predominantes para familiares afectados, de 155 familiares, 143 (92,3%) expresaron la misma mientras que sólo 38% de familiares no afectados presentaron esta.

Para familiares afectados, los factores de riesgo hipertensión arterial (123 individuos 79,3%) y sedentarismo (121 individuos 78%) resultaron en cifras cercanas con sólo 2 individuos de diferencia entre ambos, lo que se interpreta como la existencia de comorbilidad. Para familiares no afectados, la hipertensión arterial se expresó de manera homogénea entre aquellos familiares que presentaron o no este factor, pues resultó en una proporción de 1:1,1. Mientras que para estos familiares, el sedentarismo no resultó de alta incidencia al no estar presente en 155 individuos (64,5%).

Los factores de riesgos considerados mostraron asociación estadística altamente significativa para la enfermedad pues obtienen un chi cuadrado de 37,7 para una probabilidad de 0,001 y 5 grados de libertad. La hipertensión arterial se comporta como el factor de riesgo más elevado al expresarse en 251 in-

dividuos (63,5%), y obtener un valor de chi cuadrado de 57,9. La probabilidad de presentación de este factor de riesgo se incrementó 3,04 veces para familiares afectados en relación a aquellos no afectados.

Tabla 4. Comportamiento de factores de riesgo para enfermedad cardiovascular isquémica (ECI). Familiares afectados y no afectados.

Factores de riesgo	Familiares afectados por ECI		Familiares no afectados por ECI	
	No	%	No	%
Tabaquismo				
Si	148	95,5	97	40,5
No	7	4,5	143	59,5
Total	155	100	240	100
Antecedentes familiares de la enfermedad				
Si	143	92,3	91	38
No	12	7,7	149	62
Total	155	100	240	100
Hipertensión arterial				
Si	123	79,3	128	53,3
No	32	20,7	112	46,7
Total	155	100	240	100
Sedentarismo				
Si	121	78	85	35,5
No	34	22	155	64,5
Total	155	100	240	100
Obesidad				
Si	117	75,5	93	38,8
No	38	24,5	147	61,2
Total	155	100	240	100
Alcohol				
Si	97	62,5	83	40,5
No	58	37,5	157	65,5
Total	155	100	240	100

Fuente: Encuesta

El hábito de fumar se reporta en 245 individuos (62%), obtiene un chi cuadrado de 45,7 y la posibilidad de expresión fue 2,66 veces más en los familiares afectados que en los no afectados por la enfermedad. Los antecedentes familiares de la enfermedad se expresan en 234 individuos (59,2%). El resultado para chi cuadrado (26,9) para valores referenciales (3,84) y Odd Ratio (2,11), se incluye en el IC95% (1,59; 2,81), resultan estadísticamente significativos.

Los factores de riesgo expresan asociación altamente significativa para enfermedad cardiovascular isquémica ($X^2=67,11$ OR=1,61 IC99,9% (1,44; 1,81) $p=0,000$ $p \leq 0,001$) al obtener un chi cuadrado calculado superior al establecido, 1,61 veces determinan el desarrollo de la enfermedad para el IC99,9% determinado sin incidencia del azar en caso de ocurrencia.

Battilana Dhoedt JA, Cáceres de Italiano C, Gómez N, Centurión A. ⁶ estiman que las edades mayores de 60 años incrementan el riesgo de enfermedad isquémica, 3 veces respecto al resto de las edades debido a la confluencia de otros factores como obesidad, diabetes mellitus y sedentarismo, con predominio del sexo masculino (74,8%) luego de los 70 años y donde el factor menopausia es un protector del sexo femenino. Craig TJ; Wang LS; Calkins H; Chen LY; Cigarroa JE; Cleveland JC; et al. ⁷ establecen co-

mo factor de riesgo la edad mayor de cincuenta años para enfermedad cardiovascular isquémica (75-80%) y no reconocen diferencias entre sexos pues la multicausalidad de la etiología de la misma y formas de presentación son muy variadas. (Tabla 1)

Tabla 4.1. Agregación familiar para factores de riesgo. Familiares afectados o no por enfermedad cardiovascular isquémica.

Factores de riesgo	Fr / %	X ²	OR	IC99,9%	p
Hipertensión arterial	251 / 63,5	57,9	3,04	2,27; 4,06	0,00
Tabaquismo	245 / 62	45,7	2,66	2;3,5,6	0,00
Antecedentes familiares	234 / 59,2	26,9	2,11	1,59;2,81	0,00
Sedentarismo	206 / 52,1	1,4	1,19	0,90;1,57	0,00
Obesidad	210 / 53,5	3,1	1,29	0,97;1,70	0,00
Alcohol	180 / 45,5	6,2	0,7	0,53;0,93	0,00
n=395	X² = 67,11	OR=1,61	IC99,9% (1,44; 1,81)	p=0,000	p ≤ 0,001
					GI=5

La expresión genética de la enfermedad se incrementa en familias donde varias generaciones presentan la enfermedad, esta característica se manifiesta con mayor intensidad en las personas de primera y segunda línea consanguínea por la mayor penetrancia de los genes.

Barrios V, Escobar C, Gamarra J, Obaya JC, Pallarés V⁸ al evaluar el riesgo cardiovascular en individuos con dislipidemia, encuentra que la probabilidad de enfermedad cardiovascular isquémica era mayor (OR=1,47) en padres e hijos que mostraron valores lipídicos semejantes y un riesgo cardiovascular mayor (OR=2,1) respecto a familiares no afectados. Acosta C, Sposito P, Torres Esteche V, Sacchi F, Pomies L, Pereda M, et al⁹ al considerar factores de riesgo asociados a enfermedad cardiovascular isquémica estiman una probabilidad (p≤0,05) del 95% para familiares que mostraban estos factores y tenían una relación primaria (padres, hijos, hermanos). (Tabla 2)

Los estudios de laboratorios genéticos han determinado la existencia de variantes y marcadores genéticos relacionados con enfermedades cardiovasculares, donde la existencia de regiones de ADN y locus cromosómicos, fundamentan estos resultados.

Tolosa A¹ resume las características genéticas de la enfermedad cardiovascular isquémica, según Elosua Roberto y colaboradores; donde estudios de ligamiento identifican al cromosoma 1 y los genes *ALOX5AP* y *MEF2* asociados a ECI, y los estudios de asociación de genoma completo mostraron asociación entre variantes genéticas comunes y fenotipos complejos (OR=1,1 y 1,4) con ECI, mientras que los genes *LDLR* y *APOA5* se asocian a riesgo de infarto de miocardio. Cahuana Berrocal J; Donado Gámez G; Barroso Martínez N; Lizarazu Díaz Granados I; Iglesia Acosta J.² establecen la epigenética de enfermedades crónicas no transmisibles y concluyen que la enfermedad cardiovascular isquémica (OR=3,2) es tres veces más frecuente en familias que en población abierta. (Tabla 3)

La incidencia del tabaquismo como factor de riesgo de ECI es reportada en múltiples investigaciones que destaca un incremento de 2-2,5 veces de enfermedad cardiovascular si el individuo es fumador y como disminuye el riesgo en el tiempo (50%) luego de suprimido el hábito.^{11,12}

Penedo P.¹³, Rodríguez y Villarta¹⁴, Calderón Domínguez M, y colaboradores¹⁵ entre otros; destacan la influencia de la genética en la ECI, al tener en cuenta estudios de agregación familiar, de genes y variantes alélicas que muestran la presencia de biomarcadores, alelos y locus cromosómicos relacionados con aspectos biofisiológicos de la enfermedad; su expresión en individuos de una misma familia en diferentes generaciones y diversas formas clínicas de manifestación Las investigaciones revisadas brin-

dan datos verificables que constituyen el punto de partida del presente estudio que muestra resultados coincidentes con las mismas. (Tablas 4 y 4.1)

IV. CONCLUSIONES

La enfermedad cardiovascular isquémica y los factores de riesgo presentan agregación familiar demostrada.

REFERENCIAS

1. Tolosa A. Genética de las enfermedades cardiovasculares. Rev. Genotipia. [Internet] 21 jun 2021. Blog de Genotipia. [citado 12 ene 2022]: (aprox. 7 p). Disponible en: <https://genotipia.com/genetica-en-enfermedades-cardiovasculares/>
2. Cahuana Berrocal J; Donado Gámez G; barroso Martínez N; Lizarazu Diazgranados I; Iglesia Acosta J. Epigenética y Enfermedades Crónicas no Transmisibles. Rev. Archivos de Medicina [Internet] 23 dic 2019 [citado 12 ene 2022]: 15 (4): 5. Disponible en: <https://www.archivosdemedicina.com/medicina-de-familia/epigeneacutetica-y-enfermedades-croacutenicas-no-transmisibles.pdf>
3. Organización mundial de la salud. Cardiopatía isquémica. Perfiles de los países 2020. [internet]. Enero 2021. [citado 12 ene 2022]; [aprox 3 hojas]. Disponible en: <http://www.who.int/entity//cardiopatia-isquemica/country-profiles/es/index.html>
4. Otto cm., nishimura ra., bonow ro, carabello ba, erwin jp, gentile f, et al. Clinical practice guideline. En: rev. J. Am. Coll. Cardiol. [internet]. 2021 feb [citado 12 ene 2022]; 77 (4): 25–197. Disponible en: <https://www.jacc.org/doi/full/10.1016/j.jacc.2020.11.018>
5. Ministerio de Salud Pública. Dirección de Registros Médicos y Estadísticas de salud. Anuario Estadístico de Salud 2020. La Habana [Internet]. 2020 [citado 15 ene 2022]; [aprox. 193 p]. Disponible en: <https://temas.sld.cu/estadisticassalud/>
6. Battilana Dhoedt JA, Cáceres de Italiano C, Gómez N, Centurión A. Fisiopatología, perfil epidemiológico y manejo terapéutico en el síndrome coronario agudo. Rev. Memorias Instit. Investig Ciencias de la Salud [Internet]. 2020 [citado 15 ene 2022]; 18 (1). Disponible en: <https://revistascientificas.una.py/index.php/RIIC/article/view/1669>
7. Craig TJ; Wang LS; Calkins H; Chen LY; Cigarroa JE; Cleveland JC; et al. 2019 AHA/ACC/HRS Focused Update of the 2014 AHA/ACC/HRS Guideline for the Management of patients with atrial fibrillation: A Report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Clinical Practice Guidelines and the Heart Rhythm Society. Rev. J Am Coll Cardiol. [Internet]. 2019 jul 9 [citado 15 ene 2022]; 74 (1): 104-132. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30703431/>
8. Barrios Vivencio, EC, Gamarra J, Obaya JC, Pallarés V. Manejo del paciente con dislipidemia en España. Proyecto Cardio Right Care Control del Riesgo Cardiovascular. Rev. Medicina de Familia. SEMERGEN [Internet]. 2021 [citado 15 ene 2022]; 47 (1): 28-37. Disponible en: <https://doi.org/10.1016/j.semerg.2020.08.007>

9. Acosta C, Sposito P, Torres Esteche V, Sacchi Fa, Pomies L, Pereda M, et al .Blood pressure variability, nocturnal hypertension and its association with smoking. Rev. Urug. Med. Int. [Internet]. 2021 Mar [citado 2021 may 15]; 6(1): 54-65. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.26445/06.01.6>.
10. Ciau-Solís N, Betancur-Ancona D. Sistema renina-angiotensina en las patologías cardiovasculares: papel sobre la hipertensión arterial. Rev. JONNPR. [Internet]. 2021 [consultado 15 ene 2022]; 6(1):163-76. Disponible en: <http://doi.org/10.19230/jonnpr.3712>
11. Jumbo Revelo DE, Gómez Astudillo PL, Bermúdez Sánchez HA, Sáenz Serrano CJ. Valoración de los resultados obtenidos tras tratamiento fibrinolítico y antitrombótico en pacientes hospitalizados con síndrome coronario agudo y supradesnivel ST. julio - diciembre 2020. Hospital Guayaquil. RECIAMUC [Internet]. 18 feb.2020 [citado 22 ene 2022]; 4(1):289-98. Disponible en: <https://reciamuc.com/index.php/RECIAMUC/article/view/444>
12. Rodríguez Perón, JM. Validación del índice pronóstico de morbimortalidad por enfermedad cardiovascular asociada con factores de riesgo aterogénico. Rev. Cub. .Medic. Milit. [Internet] ene. 2021 [citado 22 ene 2022]; 50 (1): 21-38 ISSN 1561-3046. Disponible en: <http://www.revmedmilitar.sld.cu/index.php/mil/article/view/838>
13. Penedo P. La genética, un factor de riesgo cardiovascular. Blog Médico Veritas [Internet] 14 abril 2020 [citado 22 ene 2022]; (aprox. 5 p). Disponible en: <https://www.veritasint.com/blog/es/la-genetica-un-factor-de-riesgo-cardiovascular/>
14. Rodríguez M; Villarta AM. Nuevos biomarcadores en el diagnóstico y pronóstico de enfermedades cardiovasculares. Tesis. Univ. Complut. de Madrid. España. [Internet] Feb 2018 [citado 22 ene 2022]: (aprox. 20 p). Disponible en: <http://147.96.70.122/Web/TFG/TFG/Memoria/MIGUEL%20RODRIGUEZ%20REINA.pdf>
15. Calderón M, Mangas BT, Quezada M, Ramos M, Toro R. Fisiopatología de la miocardiopatía dilatada isquémica a través del microRNA-16-5p. Rev Esp Cardiol.[Internet] 2021 [citado 2022 ene 22]; 74: 740-9. Disponible en: <http://www.doi.org/10.1016/j.recesp.2020.08.030>