



**Una historia doble del suroeste:
Estudio biosocial sobre los determinantes genéticos y ambientales de los Desórdenes
venosos crónicos en Jardín, Antioquia**

Alba Luna Restrepo Castrillón

Trabajo de grado presentado para optar al título de Antropóloga

Tutor
Andrés Felipe García Pineda, Magíster (MSc) en Antropología

Universidad de Antioquia
Facultad de Ciencias Sociales y Humanas
Antropología
Medellín, Antioquia, Colombia
2023

Cita	(Restrepo Castrillón, 2023)
Referencia	Restrepo Castrillón, A. L. (2023). <i>Una historia doble del suroeste: Estudio biosocial sobre los determinantes genéticos y ambientales de los Desórdenes venenos crónicos en Jardín, Antioquía</i> [Trabajo de grado profesional]. Universidad de Antioquia, Medellín, Colombia.
Estilo APA 7 (2020)	



Grupo de Investigación Medio Ambiente y Sociedad (MASO).



Biblioteca Carlos Gaviria Díaz

Repositorio Institucional: <http://bibliotecadigital.udea.edu.co>

Universidad de Antioquia - www.udea.edu.co

El contenido de esta obra corresponde al derecho de expresión de los autores y no compromete el pensamiento institucional de la Universidad de Antioquia ni desata su responsabilidad frente a terceros. Los autores asumen la responsabilidad por los derechos de autor y conexos.

Dedicatoria

Para la Tita, estas páginas y mis piernas son sus herederos

Agradecimientos

A mis papás y a Guille, por mostrarme que leyendo puedo escapar. Ellos son las tres patas de mi mesa y creo que no lo saben.

A El Capitán, que siempre ha sabido que esto se trata de darnos la mano en cada lágrima y risa.

A Clemen, mi amiga y mi hermana, hubiera perdido más la cordura si no la tuviera en mi esquina.

A mi asesor, que fue mi maestro en el arte de la constancia y el aguante.

A Sara, Lady, Migue, Andre y Yulisa, hubiera sido más difícil sin sus miradas cómplices y sus abrazos cada semestre

Al semillero de Antropología bilógica y todos sus integrantes, sin su trabajo esta tesis no existiría.

A mis profesores Simón, Erica, Rosique, Alejandro, Orfaney y Verónica. Cada uno a su manera abrió ventanas y puertas en mi cabeza.

Tabla de Contenido

Resumen	6
Abstract	7
Introducción	8
1.Planteamiento del problema	10
1.1Definición y problemática de los Desórdenes venosos crónicos	10
2.Modelo teórico	12
3.Anatomía y fisiopatogenia de los Desórdenes venosos crónicos	15
3.1 Anatomía del sistema venoso de miembros inferiores	15
3.2 Fisiopatogenia de los Desórdenes venoso crónicos.....	16
4. Factores de riesgo asociados a los Desórdenes venosos crónicos	17
4.1 Factores hereditarios y genéticos de los Desórdenes venosos crónicos	19
4.1.1 Herencia.....	19
4.1.2 Polimorfismos genéticos asociados con riesgo de venas varices	19
4.1.3 Polimorfismos genéticos asociados con insuficiencia venosa crónica	21
4.1.4 Trastornos genéticos asociados a los Desordenes venosos crónicos	22
4.2 Otros Factores Biológicos de riesgo para los Desordenes venosos crónicos.....	22
4.3 Factores Sociodemográficos implicados en los Desordenes venosos crónicos	23
5.Objetivos	26
5.1Objetivo general.....	26
5.2 Objetivos específicos	26
6.Metodología	27
6.1 Tipo de estudio.....	27
6.2 Población.....	27
6.3 Muestra	28
6.4 Recolección de la información.....	29
6.4.1 Diagnóstico clínico de la enfermedad, CEAP	29
6.4.2 Información de encuesta sociodemográfica	29
6.4.3 Antropometría.....	30
6.4.4 Recolección, procesamiento y cuantificación de muestras de ADN	30
6.5 Análisis	31
6.5.1 Epidemiológico.....	31

6.5.2 Descripción y análisis de asociación de genes candidatos	32
7.Resultados	34
7.1.Descripción y análisis estadístico	34
7.1.1.Análisis asociación bivariada por chi-cuadrado de DVC y los factores de riesgo	37
7.1.2. Multivariado: Regresión logística binaria de DVC en función de factores de riesgo asociados.....	37
7.2.Análisis genético.....	38
8.Discusión.....	39
8.1.Epidemiología de los DVC	39
8.1.1 Factores de riesgo sociodemográficos.....	40
8.1.2 Factores de riesgo de estilos de vida	42
8.1.3 Factores de riesgo antropométricos	43
8.2 Estructuración genética y factores de riesgo asociados	44
9. Conclusiones	48
Referencias	67

Lista de Tablas

Tabla 1 Genes candidatos.....	52
Tabla 2 Caracterización sociodemográfica y comportamental de la población de Cristianía y Jardín rural-urbano.....	55
Tabla 3 Caracterización antropométrica de la población de Cristianía y Jardín rural-urbano.....	56
Tabla 4 Clasificación clínica de los Desórdenes Venosos Crónicos en la población de Cristianía y Jardín rural-urbano	577
Tabla 5 Análisis de asociación mediante prueba de Chi ² , de la clasificación Clínica de los Desórdenes Venosos Crónicos en función de factores de riesgo de la población de Cristianía y Jardín rural-urbano	58
Tabla 6 Análisis de asociación multivariado entre factores de riesgo asociados y clasificación clínica de los Desórdenes venosos crónicos.....	600
Tabla 7 Distribución de frecuencias alélicas, frecuencias genotípicas de genes candidatos distribuidos por sistemas	61
Tabla 8 Estimativos poblacionales de heterocigosidad a partir de la prueba de la F.....	644
Tabla 9 Análisis de asociaciones por clasificación C ₂ en la población Total (Grupos de edad según la mediana, Horas sentado, Tabaquismo e Índice Cintura Cadera)	65
Tabla 10 Análisis de asociaciones por clasificación (C ₃₋₆) en la población Total (Muslo máximo)	66

Lista de figuras

Figura 1 Diagrama de la anatomía venosa de las extremidades inferiores50

Resumen

El objetivo de esta investigación fue conocer la prevalencia de los Desórdenes venosos crónicos (DVC) y sus factores de riesgo (FRs) sociodemográficos, biológicos y genéticos en el Municipio de Jardín, Antioquia. La muestra estuvo constituida por 455 personas del municipio de Jardín (zona rural y urbana) y 141 del resguardo indígena de Cristianía. Se describió la prevalencia de DVC, según diagnóstico clínico y se hizo análisis de asociación con los FRs. Por otro lado, se obtuvieron estimativos poblacionales, frecuencias alélicas y genotípicas de 12 genes candidatos. Finalmente, se hizo un análisis multivariado entre las variantes genéticas y los fenotipos de DVC, ajustados según factores de riesgo.

La prevalencia para venas varicosas (C₂) en Cristianía fue de 34% y de 33,4% en Jardín, la insuficiencia venosa crónica fue de 8,8% en el municipio, sin casos en el resguardo. Se encontró asociación de C₂ con la edad, las horas sentado, el tabaquismo y el aumento en el índice cintura-cadera. En el análisis genético se encontró asociación del gen ICAM-1 (rs5498). Para C₃₋₆ se identificó asociación con la medida de muslo máximo superiora 52,87 cm, el gen ECA (rs4343) y NOS3 (rs2070744). El presente estudio permitió indagar por variaciones en los patrones de salud y enfermedad, en función de los factores genéticos y ambientales que pudieran estar involucrados.

Palabras clave: Desórdenes venosos crónicos, epidemiología, genes candidatos

Abstract

The objective of this research was to determine the prevalence of Chronic Venous Disorders (CVD) and their sociodemographic, biological, and genetic risk factors in the Jardín, Antioquia. The sample consisted of 455 individuals from Jardín (rural and urban areas) and 141 from the indigenous reserve of Cristianía. The prevalence of CVD was described according to clinical diagnosis, and an analysis of association with risk factors was conducted. Additionally, population estimates, allelic frequencies, and genotypic frequencies of 12 candidate genes were obtained. Finally, a multivariate analysis was performed between genetic variants and CVD phenotypes, adjusted for risk factors.

The prevalence of varicose veins (C₂) in Cristianía was 34%, and in Jardín it was 33.4%. The prevalence of chronic venous insufficiency was 8.8% in Jardín, with no cases in the indigenous reserve. An association was found between C₂ and age, hours of sitting, smoking, and an increased waist-hip ratio. In the genetic analysis, an association was found with the ICAM-1 gene (rs5498). For C₃₋₆, an association was identified with a thigh circumference greater than 52.87 cm, the ECA gene (rs4343), and NOS3 gene (rs2070744). This study allowed for an exploration of variations in health and disease patterns, based on genetic and environmental factors that may be involved.

Keywords: Chronic Venous Disorders, epidemiology, candidate genes

Introducción

El presente trabajo se construye como una propuesta de Trabajo de Grado en el pregrado de Antropología de la Universidad de Antioquia titulada *Una historia doble del suroeste: estudio biosocial sobre los determinantes genéticos y ambientales de los Desórdenes venosos crónicos en Jardín, Antioquia*, los cuales surgen

cuando la presión venosa aumenta y el retorno de la sangre se ve afectado por varios mecanismos, esto puede deberse a la incompetencia valvular de las venas axiales profundas o superficiales, las venas perforantes, los afluentes venosos o la obstrucción venosa, o a una combinación de estos mecanismos. (Eberhardt & Raffetto, 2014, p. 334).

Dicha enfermedad se presenta por diversos espectros clínicos, que van desde problemas asintomáticos, pero cosméticos, hasta síntomas graves como la úlcera venosa. Los DVC son un problema médico relativamente frecuente, aun así a menudo los profesionales sanitarios lo pasan por alto debido a una infravaloración de la magnitud y las repercusiones del problema (Youn & Lee, 2019).

En el transcurso de las siguientes páginas, se encontrarán doce apartados, que componen el presente trabajo y que surgen a partir de un ejercicio de análisis, depuración y descripción de la base de datos del proyecto de investigación *Factores de riesgo y prevalencia de la enfermedad arterial periférica (EAP) y de los desórdenes venosos crónicos (DVC) en población rural del municipio de Jardín (Antioquia)*. El primer apartado, llamado *Planteamiento del problema*, presenta un primer acercamiento a la definición y problemática de los DVC en el mundo, así como la necesidad investigar la enfermedad desde una perspectiva biocultural. El segundo apartado referencia el modelo teórico en que se apoya el texto, en donde se realiza un abordaje a los conceptos básicos de la epidemiología clásica y su vínculo con la bioantropología. El tercer apartado da apertura al conocimiento de la enfermedad desde el punto de vista biomédico, reseñando la anatomía del sistema venoso de miembros inferiores y la fisiopatogenia de la enfermedad. Posteriormente, en el cuarto apartado, se reseñan factores de riesgo biológicos y ambientales asociados a DVC.

Tras este primer bloque se pasa a referenciar los aspectos metodológicos de la investigación. El quinto apartado describe el objetivo general y los objetivos específicos del trabajo. El sexto apartado contiene los aspectos metodológicos de la investigación: tipo de estudio, población y muestra, procedimiento para la recolección de la información y el análisis de los datos. En el apartado séptimo se referencian los resultados obtenidos en la descripción y análisis de asociación de las variables. En el apartado octavo y noveno se discuten los datos obtenidos y se plantean las conclusiones. En el apartado decimo se encuentran las figuras, en el undécimo las tablas y finalmente, en el último apartado se encuentran las referencias bibliográficas utilizadas para la construcción de la investigación.

1. Planteamiento del problema

1.1 Definición y problemática de los Desórdenes venosos crónicos

Los Desórdenes venosos crónicos (DVC) son procesos degenerativos, progresivos e irreversibles que ocurren particularmente en todo el sistema venoso de las extremidades inferiores; entre ellos se incluye un espectro amplio de anormalidades de tipo funcional y morfológico que van desde las telangiectasias asintomáticas y varices hasta cuadros graves de cambios tróficos de ulceración y lipodermatoesclerosis (Pizano, 2009). Para la Organización Mundial de la Salud (OMS, s. f.), las enfermedades cardiovasculares (ECV) abarcan los trastornos que afectan el corazón y el sistema de vasos sanguíneos, por lo que los desórdenes venosos crónicos se ven cobijados bajo la sombrilla de las ECV.

No obstante, se debe recalcar que la incidencia de DVC en países occidentales se encuentra subestimada. Un ejemplo de ello es el estudio epidemiológico conducido por médicos generales de Bélgica y Luxemburgo, en donde se realizó una encuesta a 6.009 pacientes adultos, con una edad media de 53.4 años, en donde se encontró que la prevalencia de DVC entre la clasificación C₁-C₆ era de 61.3%, lo cual era mayor al estimado por los médicos generales, quienes consideraban que solo el 45.9% de los pacientes padecía de DVC (Davies, 2019).

Gracias a este cuadro problemático se han adelantado proyectos que buscan conocer más la enfermedad, como el *Vein Consult Program*, que nace del mencionado estudio belga. Hoy en día este es un programa internacional ligado al *Union Internationale de Phlebology* que cuenta con 91.545 pacientes adultos (Davies, 2019) y cuyo objetivo es “*develop the detection of patients with CVD-related symptoms in daily practice under the aegis of the International Union of Phlebology (UIP)*” (*Vein Consult Program*, s. f.).

Otra iniciativa similar ocurre en Estados Unidos con el *National Venous Screening Program*, dirigido por el *American Venous Forum in the United States*, cuyo fin es incrementar la alerta de la enfermedad. Lo anterior debido a que para el 2014 más de 25 millones de adultos padecían de venas varicosas y más de 6 millones sufrían las formas más avanzadas de la enfermedad en ese país (Eberhardt & Raffetto, 2014). Dicho programa identificó venas varicosas en más del 30% de la población y en un 10% formas más avanzadas de enfermedad venosa (Eberhardt & Raffetto, 2014).

Considerando lo anterior, es importante señalar que el impacto de los DVC en la calidad de vida de los seres humanos también se encuentra subestimado. La enfermedad venosa puede producir altos niveles de morbilidad, así como requerir de recursos importantes del presupuesto nacional destinado al sector salud, por lo que la enfermedad vascular llega a reportar incapacidades que para los individuos conllevan afectaciones en su calidad de vida que pueden ser permanentes y agravarse hasta la invalidez (Pizano, 2009).

Lo anterior va aunado a que las Enfermedades cardio vasculares afectan principalmente a países con bajos y medianos ingresos (OMS, s. f.), lo cual recalca la importancia de las investigaciones científicas que definan la prevalencia y magnitud del problema a escala nacional. Es por ello que los temas tratados en la presente propuesta de trabajo de grado son relevantes a la hora de preguntarnos cómo, cuándo y por qué se moviliza la enfermedad en nuestras comunidades, sobre todo aquellas más alejadas de los sistemas de salud convencionales, tanto de manera física como ideológica.

2. Modelo teórico

Ahora bien, este trabajo deviene de la epidemiología clásica, gracias a la cual se realiza la medición de diferentes indicadores vitales para estudiar la enfermedad en una población. Es por ello que los estudios epidemiológicos cobran importancia, gracias a su capacidad de llegar a conclusiones sobre el comportamiento de una enfermedad en determinada población e intervenir en la toma de medidas en atención y salud pública que realiza un gobierno o entidad (Fajardo-Gutiérrez, 2017).

En primer lugar, se debe entender que la epidemiología es la rama de la medicina que estudia cómo se distribuyen las enfermedades en las poblaciones y los factores que determinan o influyen en esta distribución (Celentano & Szklo, 2019). Con dicha definición se comprende su metodología de trabajo, que describe la distribución de la enfermedad en la población mediante el estudio de la incidencia y prevalencia según el sexo, la edad, la raza y otras variables como el estrato social o la residencia (Fajardo-Gutiérrez, 2017).

Teniendo en cuenta el párrafo anterior, el objetivo principal de la epidemiología sería identificar la etiología o la *causa* de una enfermedad y los factores de riesgo relevantes, es decir, los factores que aumentan el riesgo de que una persona padezca una enfermedad (Celentano & Szklo, 2019) para luego intervenir, con el fin de reducir la morbilidad y la mortalidad de la enfermedad. Un objetivo secundario es determinar la extensión de una enfermedad en la comunidad: ¿Cuál es el impacto de la enfermedad en la población? Esto es crucial para definir planes sanitarios y la formación de futuros profesionales del área de salud (Celentano & Szklo, 2019).

Como se dijo anteriormente, en el estudio de la epidemiología se utilizan principalmente dos medidas de frecuencia: la incidencia y la prevalencia; estas ayudarán a entender la morbilidad o mortalidad (dependiendo del caso de estudio) de una población respecto a una enfermedad específica. En la primera, la incidencia, su principal objetivo es determinar los casos nuevos que se presentan en una población en un tiempo determinado, de ahí que para su cálculo se requiera un periodo de seguimiento concreto, mientras que la segunda, la prevalencia, también conocida como pseudotasa, mide la proporción de personas que se encuentran enfermas al momento de evaluar el padecimiento en la población; por lo tanto, no habría un tiempo de seguimiento (Fajardo-Gutiérrez, 2017).

En cuanto a las medidas de asociación, su objetivo es conocer la prevalencia de la enfermedad y buscar los factores asociados a través de la obtención de una muestra aleatoria y probabilística de la población de estudio. Este tipo de medidas se realizan cuando se lleva a cabo un estudio trasversal analítico, en donde se reconocen dos tipos de medidas por asociación: La primera es la *razón de prevalencia*, esta medida de asociación se obtiene cuando la enfermedad que se estudia tiene un periodo de desarrollo o exposición conocido, lo cual ocurre en las enfermedades infecciosas; la segunda es la *razón de momios de la prevalencia*, que se obtiene cuando la enfermedad que se estudia no tiene o se desconoce el periodo de exposición para ser producida y se observa en las enfermedades crónicas (Fajardo-Gutiérrez, 2017).

Partiendo de lo anterior, existe una cuarta medida debatida por Almeida Filho et al. (2009), quienes exploran, en 3 diferentes dimensiones, el riesgo desde la epidemiología. En un primer momento, está el *riesgo* como indicador de causalidad (o residuo de la probabilidad). Se trata de reconocer y reafirmar su base inductiva, esta dimensión particular de riesgo subsidia modelos de prevención de enfermedades o eventos mórbidos desde las variantes de los modelos de prevención individual (concepto clínico de riesgo) y los modelos de prevención poblacional. En un segundo momento se encuentra el riesgo como peligro estructurado, esta dimensión subsidia ampliamente modelos de intervención en los campos de la salud ambiental y ocupacional. En un tercer momento se evalúa el riesgo como emergencia. Se trata, en este caso, de explicitar la base filosófica de la contingencia, articulada como procesos de emergencia en modelos de complejidad; esta dimensión subsidia los modelos de Vigilancia en Salud y los modelos de Promoción de la Salud (Almeida Filho et al., 2009).

Finalmente, y a raíz del problema epistemológico que significa el riesgo en epidemiología, surge un concepto teórico llamado vulnerabilidad, que se define como síntesis comprensiva de las dimensiones comportamentales, sociales y político-institucionales implicadas en las diferentes susceptibilidades de individuos y grupos poblacionales a un daño a la salud y sus consecuencias indeseables (sufrimiento, limitación y muerte) (Almeida Filho et al., 2009). Este concepto pretende ampliar la perspectiva de riesgo epidemiológico a esferas en donde se posibilite el fomento de prácticas de Promoción de la Salud basadas en procesos gerenciados por los sujetos y grupos afectados por los daños a la salud. Dicho concepto, trabajado desde el saber comunitario, permitirá superar o considerar problemas conceptuales, metodológicos y prácticos, producto de la mera

actualización del concepto de riesgo sin considerar los sentidos políticos de la gestión de los riesgos, es decir, sus orígenes y consecuencias políticas (Almeida Filho et al., 2009).

3. Anatomía y fisiopatogenia de los Desórdenes venosos crónicos

3.1 Anatomía del sistema venoso de miembros inferiores

El sistema venoso de los miembros inferiores actúa como un importante reservorio y conductor de sangre. Este, recibe la sangre desde los capilares y la lleva al corazón, en contra de la fuerza de gravedad y de una presión tóracoabdominal fluctuante, careciendo de bomba propia. Para que el drenaje hacia el corazón se realice de forma adecuada, es necesario un sistema venoso permeable, indemnidad del sistema valvular y muscular (bomba válvulo-muscular) y función cardíaca conservada (Paolinelli G, 2009). Este sistema está dividido en tres grandes secciones: el sistema venoso superficial, el sistema venoso profundo y el sistema venoso perforante (Gómez et al., 2012) (**Figura 1**).

El sistema venoso superficial drena el flujo sanguíneo de la piel y los tejidos subcutáneos. Históricamente, cualquier vena ubicada sobre la fascia del músculo profundo, que no son venas profundas, se considera vena superficial. El sistema venoso superficial puede dividirse en venas troncales de paredes gruesas, como la gran vena safena (GVS) y la pequeña safena vena (PVS), la primera es la vena más larga del cuerpo, originada en el lado medial del pie y que asciende anteriormente al maléolo medial y luego a lo largo del lado medial de la pantorrilla y el muslo y la segunda se origina en la cara dorsolateral del pie, asciende por detrás del maléolo lateral y a lo largo de la cara posterolateral de la pantorrilla, y drena en la vena poplítea (Youn & Lee, 2019).

El sistema venoso profundo es responsable de aproximadamente el 90% del flujo sanguíneo venoso en las extremidades inferiores; estas venas suelen tener una pared más fina que las venas superficiales y son sostenidas por el músculo, esto forma un compartimento rígido y hace que la vena bombee la sangre venosa que fluye hacia arriba durante la bipedestación (Youn & Lee, 2019).

El sistema superficial drena al sistema profundo a través de los cayados y las perforantes y/o comunicantes, para luego ascender por el sistema profundo (Paolinelli G, 2009). Estas venas perforan oblicuamente la fascia profunda y desempeñan un papel clave en el equilibrio del flujo sanguíneo durante la contracción del músculo de la pantorrilla gracias a las válvulas que previenen el reflujo del sistema venoso profundo al sistema venoso superficial. Las venas perforadoras se dividen en cuatro grupos según su conexión: parte superior del muslo (Hunterian), parte inferior del muslo (Dodd), a la altura de la rodilla (Boyd), y en la región de la pantorrilla (Cockett). Aunque

la incompetencia de la válvula perforadora es siempre asociada con DVC, la causa para la insuficiencia en el sistema perforante se desconoce (Youn & Lee, 2019).

En la posición de pie, la sangre dentro del sistema venoso de la extremidad inferior debe superar la gravedad y la presión intraabdominal para continuar con la circulación, por lo que estas válvulas son esenciales para mantener el flujo sanguíneo en la correcta dirección, es decir hacia arriba. Las válvulas venosas son típicamente bicúspides y unidireccionales y su disfunción provoca reflujo (también llamado reflujo retrógrado) y se puede ver en pacientes con DVC. El número de válvulas aumenta de proximal a distal para evitar el aumento de la presión dentro de las venas distales debido a la gravedad. Además, Las venas perforantes también tienen válvulas para prevenir el reflujo desde el sistema venoso profundo al venoso superficial, sin embargo, las venas del pie y las venas ilíacas no poseen válvulas. La GVS tiene al menos seis válvulas y la PVS tiene de 7 a 10 válvulas (Youn & Lee, 2019).

3.2 Fisiopatogenia de los Desórdenes venoso crónicos

La disfunción venosa se define como una alteración en el retorno venoso, que compromete el sistema superficial, profundo o ambos, cuyas causas pueden ser una alteración en la bomba muscular, una obstrucción venosa, la incompetencia valvular o una falla cardíaca derecha. Cuando falla el sello de una válvula venosa, la presión hidrostática se transmite en su totalidad desde la aurícula derecha al pie y se produce reflujo sanguíneo, lo que determina las manifestaciones clínicas de la insuficiencia venosa, como dilatación vascular y fenómenos distróficos de la piel. Conceptualmente, el flujo anterógrado se define como el que tiene sentido fisiológico (hacia el corazón) y el flujo retrógrado, en el sentido contrario al fisiológico. El punto de fuga es el lugar en que se produce paso desde el compartimiento profundo al superficial y el punto de entrada, el paso desde el superficial al profundo (Paolinelli G, 2009).

En cuanto al daño de las válvulas venosas en una etapa temprana de la enfermedad, se asocia con el desarrollo de reacción en cascada bioquímica de leucocito-endotelio; esta cadena inflamatoria puede extenderse a las venas grandes, lo que resulta en deficiencias valvulares y en el aumento de la presión venosa, que, si se presenta de manera prolongada, tiene un impacto en la red capilar y puede producir cambios tróficos. Los factores que desencadenan la adhesión y migración

de leucocitos en el endotelio venoso están principalmente relacionados con la ralentización del flujo sanguíneo, con una disminución de la tensión de sellamiento en las válvulas y a lo largo de las grandes venas, y por último en las vénulas cutáneas, la hipoxia valvular, luminal y medial subsiguientes también se consideran como un factor desencadenante (Boisseau, 2007).

La remodelación de las venas safenas está relacionada con la migración de monocitos, linfocitos T y B, y mastocitos en particular. Todas estas células, incluyendo las células endoteliales, migratorias y las células del músculo liso, participan en la creación de sistemas enzimáticos que actúan sobre la matriz extracelular, en particular metaloproteinasas dependientes de zinc (MMP), las cuales se producen en exceso en comparación con sus inhibidores. Los trastornos del colágeno (tipo III en lugar de tipo I), rarefacción de elastina, las zonas celulares alternas y las zonas fibrosas atroficas explican la apariencia macroscópica y en ocasiones exuberante de varices (Boisseau, 2007). En el trabajo de Lim et al se revela que las MMP-1, MMP-2, MMP-3, MMP-7 MMP-9, TIMP-1 y TIMP-3 estaban reguladas en las venas varices. Asimismo, Eberhardt y Raffetto (2014) observaron que las MMP participan en la degradación de la MEC, que posteriormente conduce a la remodelación venosa, cambios estructurales de la pared y, en última instancia, dilatación venosa y disfunción valvular; según los mismos autores, las MMP regulan o degradan la MEC a través de la hidrólisis, mientras que los TIMP son inhibidores tisulares de las MMP que influyen en la remodelación vascular; por lo tanto, un desequilibrio entre estas proteínas puede dar lugar a anomalías en la pared del vaso y, en última instancia, a enfermedades vasculares como la varicosidad y la ulceración (Bharath et al., 2014).

Teniendo en cuenta todo lo anterior, se debe entender que existe una amplia variabilidad de un sujeto a otro cuando se examina la progresión de la enfermedad venosa, la cual está relacionada con muchos factores que promueven la enfermedad, los cuales se exhiben en el apartado siguiente.

4. Factores de riesgo asociados a los Desórdenes venosos crónicos

Existen unos factores asociados de tipo biológico, sociodemográfico, genético y hereditario en el padecimiento de los DVC, y aunque epidemiológicamente la enfermedad tiene poca literatura médica en Colombia, se conocen unos factores de riesgo claves que son la base para empezar a responder las preguntas sobre la prevalencia de los DVC en el país. El Estudio Framingham, realizado hace 32 años el cual analiza 3822 adultos y reconoce que la incidencia de venas varicosas

fue mayor en hombres que mujeres, sirve en estudios posteriores para confirmar factores de riesgo como el aumento de la edad, los factores genéticos y hereditarios, el género, el embarazo, la obesidad, la movilidad reducida en el trabajo y el tabaquismo (Davies, 2019).

Teniendo esto en cuenta, es importante denotar la función inflamatoria en los procesos fisiopatogénicos de DVC. Según la literatura se reconoce que como resultado de la hipertensión venosa ambulatoria se generan cambios tróficos en la piel constituyentes de una forma avanzada de DVC conocida como insuficiencia venosa crónica (IVC) (Raffetto, 2009). Dicha hipertensión venosa resulta de la disfunción valvular con reflujo venoso, la trombosis venosa que causa obstrucción del flujo o una combinación de ambos procesos. La persistente hipertensión venosa conduce a la respuesta inflamatoria de leucocitos, inicia una cascada de activación de citocinas (como ICAM-1) (Raffetto, 2009) y activación de células endoteliales (Ligi et al., 2016). Aquí es donde aparece la enzima óxido nítrico sintasa (NOS) la cual es producida en el endotelio y se encarga, entre otras cosas, de atenuar la adhesión de leucocitos (Serrano et al., 2010).

Ahora bien, los polimorfismo asociados a NOS se han encontrado significativamente en individuos con diferentes patologías, entre ellas la hipertensión (Serrano et al., 2010). Por otro lado, se conoce que el óxido nítrico junto con aniones de superóxido, forman el peroxinitrito tóxico que contribuye al daño tisular y la perpetuación de la respuesta inflamatoria. Además, se ha observado que las células endoteliales NOS están involucradas en un retraso de la cicatrización de heridas (Wlaschek & Scharffetter-Kochanek, 2005).

Por otro lado el sistema hemodinámico, que se refiere a la presencia de signos clínicos sugestivos de hipoperfusión, como la alteración del sensorio, pobre relleno capilar, entre otros y, sobre todo, a la presencia de hipotensión arterial (Ochagavía et al., 2014), por lo que este sistema está íntimamente relacionado con la enzima convertidora de angiotensina (ECA), la cual desempeña un papel clave en la regulación de la presión arterial (PA) debido a su influencia sobre el tono vascular a través de la activación del vasoconstrictor angiotensina y la inactivación del vasodilatador bradicinina (Freire et al., 2015), de este modo incrementa la actividad del sistema renina-angiotensina (RAAS en inglés) provocando vasoconstricción renal, disfunción endotelial y retención de sal (Kılıç et al., 2022).

4.1 Factores hereditarios y genéticos de los Desórdenes venosos crónicos

4.1.1 Herencia

La herencia es el factor de riesgo independiente y no modificable más importante que se relaciona con cambios en la composición de la pared venosa, por ejemplo, en el colágeno, la elastina o el contenido del músculo liso. Dichos cambios pueden llevar a debilidad y dilatación de la pared venosa y las válvulas. Es importante resaltar que la patogénesis de la incompetencia valvular no ha sido establecida (Pizano, 2009); sin embargo, los médicos han afirmado que entre el 70% y el 80% de sus pacientes con varices tienen antecedentes familiares de la enfermedad, y se descubrió que el 42% de las mujeres con varices tenían antecedentes familiares (Boisseau, 2007). En un estudio que analizó 4033 familias nucleares, la heredabilidad de la DVC fue del 17,3%, lo que sugiere un componente genético (Boisseau, 2007).

En cuanto a las diferencias en la prevalencia por raza o ubicación geográfica, se conoce que existe una mayor prevalencia reportada para la población con ascendencia europea que para aquellas con ascendencia africana o asiática; no obstante, también existen reportes que demuestran un mayor número de válvulas en las venas profundas de los negros africanos en comparación también con los caucásicos (Pizano, 2009).

En la **Figura 1**, se presentan los 12 marcadores, organizados por sistema, trabajados en la presente tesis, en ella se reseñan los polimorfismos que se estudiaron para cada uno de los marcadores.

4.1.2 Polimorfismos genéticos asociados con riesgo de venas varices

La debilidad de la pared de la vena es un factor clave en la fisiopatología de las venas varicosas. El colágeno es uno de los componentes que proporciona resistencia en la pared venosa; no obstante, cuando se da la desregulación del colágeno se provocan anomalías en la pared de las venas (Bharath et al., 2014).

Teniendo esto en cuenta, se debe saber que en las venas varices el contenido total de elastina se encuentra disminuido, el colágeno tipo I sube, mientras que el colágeno de tipo III baja. En un estudio reseñado por Bharath et al. (2014) se ha examinado un polimorfismo de

inserción/eliminación de 7 pares de bases de inserción/delección de 7 pares de bases (rs3917) en el gen COL1A2 (colágeno a-2 tipo I). Aquí descubrieron que este polimorfismo aumentaba la expresión de COL1A2 y producía un aumento de 1,6 veces en el riesgo de DVC, así mismo se especula que las variaciones genéticas en este gen alteran la actividad transcripcional, afectan la estructura del ARN mensajero (ARNm) y, en última instancia, permiten la regulación ascendente de la expresión (Bharath et al., 2014).

En cuanto a la mutación del gen FOXC2 (situado en el cromosoma 16q24.3) se conoce que está vinculada al desarrollo linfático y vascular; y su malfuncionamiento desencadena finalmente en la falla valvular en el sistema venoso superficial y profundo (Duque & Buitrago, 2019).

Ng et al. (2005) realizaron un estudio de vinculación de gemelos que implica a FOXC2 en el desarrollo de las venas varices como una condición hereditaria. Del mismo modo y sabiendo que FOXC2 se había implicado previamente en la insuficiencia valvular venosa primaria, Al-Batayneh et al, citado por Bharath et al. (2014) identificaron 3 SNP específicos en el gen FOXC2 que pueden contribuir al desarrollo de varices y hemorroides. Más recientemente, Mellor et al. (2007) realizaron un pequeño estudio de 18 pacientes y observaron una fuerte asociación entre FOXC2 y la insuficiencia valvular venosa primaria en las venas superficiales y profundas de las extremidades inferiores.

Por otra parte, los genes más estudiados en la enfermedad venosa son las MMP y los inhibidores tisulares de las metaloproteinasas (TIMP) (Bharath et al., 2014). Un estudio temprano de Saito et al. (2001) sugirieron que el aumento de los niveles de MMP-2 afecta a la remodelación de los tejidos y contribuye a la formación de úlceras. Más recientemente, Xu et al. (2011) demostraron que los polimorfismos específicos en los genes MMP-9 y TIMP2 pueden aumentar el riesgo de los pacientes a desarrollar venas varices, Deatrick et al. (2013) examinaron la remodelación de las venas y expresiones génicas asociadas; sus datos preliminares mostraron un aumento de la MMP-9 y una disminución de la expresión del receptor tipo Toll 9 en la TVP aguda.

También se han demostrado altos niveles de MMP-9 en las venas varicosas y en las úlceras venosas, Beidler et al. (2008) utilizaron análisis multiplexado de proteínas para demostrar que todas las MMP, excepto la MMP-7, se expresaban mucho en las úlceras venosas de la pierna, especialmente la MMP-8 y la MMP-9. Además, (Singh et al., 2010) analizaron varios SNP asociados con las úlceras venosas de la pierna y descubrieron que los polimorfismos del gen MMP-

12 pueden tener un papel en la progresión de las úlceras. En un estudio realizado en la República Checa en el 2017 por Slonkova V, se estableció una asociación significativa entre el desarrollo de la insuficiencia venosa y la presencia de metaloproteinasas de la matriz (MMP2 $p=0,008$, MMP-9 -1562 C/T $p=0.00005$, MMP-12 $p=0.02$) (Monsalve et al., 2020).

Kowalewski et al. (2011) demostraron un aumento de la expresión del factor de crecimiento endotelial vascular A (VEGF-A) y el receptor VEGF R2 en las paredes de las venas varices en comparación con las venas safenas normales, especialmente si se complican con tromboflebitis. Así mismo, Hollingsworth et al. (2004) observaron un aumento en la transcripción de VEGF y sus receptores en las venas varices, reflejando un posible rol temprano de la transcripción en la varicogénesis, se debe destacar que el VEGF-A está implicado en el mantenimiento de la integridad de la pared vascular y que el aumento de su expresión (o su receptos R2) conduce a una mayor activación de la óxido nítrico sintasa, lo que provoca daños en la pared de los vasos mediante radicales libres de oxígeno, así como una disminución del tono de los vasos que predispone a la estasis venosa. El VEGF también desempeña un papel clave en la angiogénesis, por lo que los SNP en el gen del VEGF (se han descrito C936T y 21780 T/C) pueden considerarse factores de riesgo de deterioro de la cicatrización de las heridas y la ulceración venosa (Bharath et al., 2014).

4.1.3 Polimorfismos genéticos asociados con insuficiencia venosa crónica

Un ejemplo polimorfismo genéticos resultantes en ulceración es la mutación del gen de la hemocromatosis HFE C282Y y variantes del gen V34L del factor XIII, que se han identificado en pacientes con venas varicosas y pueden tener, a largo plazo, implicaciones para un mayor riesgo de formas más graves de DVC; el papel principal de estos factores parece estar relacionado en la formación de úlceras (Boisseau, 2007).

Grzela & Bialoszezwska, (2010) revisaron 4 genes que pueden desempeñar un papel en la ulceración venosa: el factor de necrosis tumoral (TNF), el factor de crecimiento fibroblástico-R (FGF-R), el receptor de estrógenos y HFE, aquí se observó que niveles de TNF-a e interleucina-1 (IL-1) son más elevados en las úlceras venosas de la pierna en comparación con heridas agudas normales, y algunos SNP (como la variante 2308^a en el TNF-a) confieren un mayor riesgo de ulceración venosa en comparación con el tipo natural. Wallace et al. (2006) identificaron un

polimorfismo en el intrón 10 del gen BAT1 (transcripción asociada al antígeno B de los leucocitos humanos) como un factor de riesgo significativo para la ulceración venosa.

4.1.4 Trastornos genéticos asociados a los Desordenes venosos crónicos

Otra mutación, esta vez en el gen de la enfermedad de Norrie (ND), presente en casi todos los hombres mayores de 50 años, es un trastorno recesivo responsable de anomalías oculares y sordera neuronal sensorial adicional, la cual se asocia con las enfermedades vasculares periféricas como varices, úlceras venosas y disfunción eréctil (Boisseau, 2007).

Otra enfermedad a considerar es el síndrome de Ehlers-Danlos, que comprende más de 10 tipos de trastornos del tejido conectivo con anomalías en la síntesis de colágeno. Este síndrome se caracteriza por hipermovilidad articular, piel distensible, enfermedad ocular, deformidades óseas y fragilidad, así como trastornos cardiovasculares que hacen que los vasos sanguíneos y paredes frágiles del tejido visceral sean susceptibles de rotura. Los pacientes con Síndrome de Ehlers-Danlos tipo IV, que predispone a patologías vasculares, pueden presentar venas varicosas (Boisseau, 2007).

4.2 Otros Factores Biológicos de riesgo para los Desordenes venosos crónicos

Se consideran como factores biológicos asociados la ingesta de anticonceptivos o la terapia hormonal, que se relacionan con la tromboembolia venosa (Duque & Buitrago, 2019). Un estudio realizado por la Organización Mundial de la Salud reportó que las usuarias de anticonceptivos orales tienen un riesgo de tromboembolia venosa de 3 a 6 veces mayor respecto a las no usuarias, especialmente aquellos anticonceptivos que contienen desogestrel y gestodeno (Duque & Buitrago, 2019).

La morfología corporal medida por indicadores antropométricos también se ha reportado como factor de riesgo. Se han reportado estudios que han medido específicamente el perímetro abdominal y lo han hallado como factor de riesgo; además la mayoría de los estudios que han encontrado asociación entre la obesidad y la enfermedad venosa, lo han hecho para el caso de las mujeres. No obstante, esto resulta no ser cierto cuando se examinan los hombres, sugiriendo que

el efecto puede estar influido por el sexo, sabiendo que las mujeres que han tenido hijos presentan un mayor índice de masa corporal (Pizano, 2009).

Se reconoce que la prevalencia de los desórdenes venosos crónicos se encuentra ligada al aumento de la prevalencia de factores de riesgo como la edad y la obesidad, que son un problema bastante común en países occidentales como el Reino Unido, que contribuye a la epidemia de la obesidad y se proyecta como un país que para el 2033 tendrá 1.4 y 1.94 millones de hombres y mujeres, respectivamente, con una edad superior a los 85 años (Davies, 2019). Mientras tanto, Estados Unidos, otro país con altos índices de obesidad, proyecta un incremento del 60% en el diagnóstico de venas varicosas en su país y Europa entre los años 2013 y 2021 (Davies, 2019). Además, existen unas variables morfológicas de relevancia como la alta estatura, que puede predisponer a la insuficiencia venosa crónica por el incremento en la longitud de la columna hidrostática durante el ortostatismo.

4.3 Factores Sociodemográficos implicados en los Desordenes venosos crónicos

En cuanto a los factores sociodemográficos asociados, se encuentran la edad y el sexo femenino. Una encuesta de la prevalencia de enfermedad venosa en los Estados Unidos estimó que las varices en hombres y mujeres mayores de 70 años aumentan sustancialmente en un 57% y 77% respectivamente, en relación con pacientes menores de 30 años, en los cuales la presencia de varices fue menor del 1% para los hombres y menos del 10% para las mujeres. En un caso-control paralelo se estudiaron DVC y venas varicosas y se compararon casos de DVC con controles de la clínica quirúrgica general; en esta comparación se observó un aumento del 6% en el riesgo de DVC por aumento de 1 año en edad (OR, 1,06; IC del 95%, 1,03-1,09) (Beebe-Dimmer et al., 2005).

El Estudio Framingham analizó a 3.822 individuos; allí se reconoció que la incidencia de venas varicosas (VV) era mayor en mujeres que en hombres y aunque evidencias más recientes apoyan estas tendencias, también se conoce que la prevalencia de DVC y VV varía ampliamente por región, siendo más alta en países occidentales (Duque & Buitrago, 2019).

En un estudio realizado en Argentina se tomó a 54 participantes profesionales de enfermería, con el objetivo de determinar las características del personal de esta profesión que presentaba varices e identificar la frecuencia de su aparición en dos hospitales. Dentro de los resultados se observó que las varices fueron más frecuentes en las mujeres (87%) que en los

hombres (13%) ($p=0,000$). Comparando la edad, se observó que el personal de enfermería con presencia de varices tenía en promedio 45,61 años mientras que la edad promedio en los que no presentaban varices fue de 39,25 años (Monsalve et al., 2020). En cuanto al sexo femenino, se conoce que los cambios hormonales, el volumen sanguíneo incrementado y la obstrucción del retorno venoso durante el embarazo son mecanismos propuestos para la correlación entre antecedentes de embarazo y DVC. La mayoría de mujeres que desarrollan venas varicosas durante el embarazo, lo hacen en el primer trimestre, implicando efectos obstructivos por el aumento del tamaño del útero en la aparición de varices (Duque & Buitrago, 2019).

Es por esto que el embarazo se presume como un importante factor contribuyente en el aumento de la incidencia de venas varicosas en mujeres. La evidencia sugiere que las mujeres que han tenido hijos tienen una mayor incidencia de venas varicosas en comparación con mujeres nulíparas. Además, durante los primeros meses del embarazo, el crecimiento fetal y el aumento de peso incrementan la presión intraabdominal y el retorno venoso central, esa presión elevada puede provocar la falla progresiva de la válvula (Beebe-Dimmer et al., 2005).

Durante el 2010 se realizó un estudio en Irán con el fin de evaluar la enfermedad varicosa en enfermeras y así determinar los riesgos sociodemográficos y laborales en esta población. Los resultados obtenidos concluyeron una mayor prevalencia de enfermedad varicosa en mujeres (77,9%) (OR= 6,5, IC 95% 3,0- 14,2; $p<0.001$) en comparación con los hombres (56,9%) (OR= 2,7, IC 95% 1,4-5,1; $p = 0.003$). Los predictores de la prevalencia de varices en las enfermeras y la asociación con factores de riesgo laboral fueron: estar de pie más de 4 horas (OR= 3,8, IC 95% 1,2-11,9; $p = 0.021$), trabajar horas extras (OR=1,02, IC 95% 1,01-1,03; $p = 0.002$) y más años en el servicio: (OR= 1,07, IC 95% 1,03-1,12; $p< 0.001$) (Monsalve et al., 2020).

Por otro lado, existen estudios que se han enfocado en la asociación entre el ortostatismo prolongado en el trabajo y la enfermedad venosa, considerándolo como un factor agravante en presencia de otras condiciones que favorecen la presentación de insuficiencia venosa crónica. La base biológica para el ortostatismo prolongado como factor de riesgo es la presión hidrostática incrementada dentro del vaso (Duque & Buitrago, 2019). Por otra parte, se ha evidenciado que la bipedestación es un factor de riesgo para el desarrollo de DVC, dado que en posición supina la presión venosa en miembros inferiores es de 10 mm Hg y aproximadamente 90 mm Hg en bipedestación; pero al caminar, la presión venosa de las extremidades inferiores se reduce

aproximadamente de 100 mm Hg (dependiendo de la altura), en una media de 22 mm Hg por cada 7 a 12 pasos. (Monsalve et al., 2020).

Teniendo en cuenta los anteriores antecedentes, la presente investigación se centra en la incidencia de los Desórdenes venosos crónicos en una población rural-campesina y otra indígena (ubicados dentro de una misma división territorial) a partir de factores de riesgo socioculturales, biológicos y genéticos que llegan a ser determinantes para los procesos salud/enfermedad/atención, reflejados en los saberes y las prácticas que circundan la salud vascular.

5. Objetivos

5.1 Objetivo general

Conocer la prevalencia de los Desórdenes venosos crónicos y sus factores de riesgo sociodemográficos, biológicos y genéticos en el Municipio de Jardín, Antioquia.

5.2 Objetivos específicos

1. Establecer la prevalencia de DVC por criterios de diagnóstico clínico en Jardín, Antioquia.
2. Identificar posibles factores de riesgo genéticos (genes candidatos) y ambientales (sociodemográficos, antropométricos y comportamentales) asociados con DVC en Jardín, Antioquia.

6. Metodología

6.1 Tipo de estudio

La presente investigación tiene un enfoque cuantitativo que da cuenta de los niveles de prevalencia de la enfermedad y los factores de riesgo sociodemográficos, biológicos y genéticos. Dicho esto, se establece la prevalencia de los DVC mediante diagnóstico clínico (Eklöf et al., 2004; Pizano, 2009), y luego, con la información de encuestas sociodemográficas, toma de medidas antropométricas y genes candidatos se identifican los factores asociados al padecimiento.

6.2 Población

El Municipio de Jardín se encuentra en la Región Suroeste del Departamento de Antioquia en medio de la Cordillera Occidental y el Río San Juan. Sus coordenadas geográficas son latitud Norte 5°35'58" y longitud Oeste. En cuanto a los límites administrativos el Municipio limita por el Occidente con Andes, por el norte con Jericó, por el oriente con el Municipio de Támesis y por el sur con el departamento de Caldas. Su extensión territorial total es de 224 km², cuenta con una altitud de cabecera municipal de 1.750 m.s.n.m y una temperatura media de 19°C, su precipitación media es de 2174 mm (Alcaldía Municipal de Jardín, Antioquia, 2020).

Es importante resaltar que en el Municipio de Jardín, habitado según el censo del DANE del 2018 por 14.518, cuenta con la confluencia de tres poblaciones importantes para este estudio: la población rural, de 6.867 habitantes, equivalente al 47,3%, la cual se supondría reúne también a la población indígena y la población urbana es de 7.651 habitantes, que corresponde al 52,7% (Alcaldía Municipal de Jardín, *Antioquia*, 2020). En cuanto a los datos demográficos de la población de Cristianía solo se pudo reunir la información expedida por la Gobernación de Antioquia (2014) en el boletín *Pueblos indígenas de Antioquia: contexto sociodemográfico*, el cual señala que para el 2011 la estructura poblacional de la etnia Emberá se caracteriza por ser una población joven, reflejado en el hecho que el 57,3% de las personas son menores de 15 años, siguiendo esta misma lógica la pirámide poblacional tiene una estructura similar a la de la población total de indígenas de Antioquia, es decir, con vértice angosto y base amplia.

La división político-administrativa del municipio se divide, en la zona urbana, en los tradicionales sectores conocidos como Calle Abajo, Calle Arriba, Calle del Medio, La Primavera, Fondo Obrero, Guayaquil, Las Misericordias, Providencia, La Garrucha, Simón Bolívar, La Paraísa, Los Cuarenta Amigos, Sauces, Los Arrieros. La distribución rural del Municipio de Jardín se presenta en 21 unidades territoriales, más conocidas como veredas, cada una con su territorio definido; 20 de ellas corresponden a las veredas Alto del Indio, Caramanta, El Tapado, Gibraltar, La Arboleda, La Casiana, La Floresta, La Herrera, La Linda, La Mesenia, La Salada, La Selva, Macanas, Morro Amarillo, Quebrada Bonita, Río Claro, San Bartolo, Santa Gertrudis, Serranías, Verdún y, finalmente, se cuenta con la presencia del resguardo indígena Cristianía o Karmata Rua, Tierra de Pringamosa (Alcaldía Municipal de Jardín, Antioquia, 2020).

Dentro de las principales actividades económicas se encuentra la agricultura, con los cultivos de café, plátano, banano, caña panelera, aguacate, gulupa, tomate de árbol, lulo y reforestaciones; entre las actividades pecuarias se tiene la ganadería de doble propósito, actividades piscícolas, y avícolas, principalmente la explotación de cría intensiva de trucha arco iris. El turismo se ha convertido en el segundo renglón de la economía (Alcaldía Municipal de Jardín, Antioquia, 2020).

6.3 Muestra

La población se constituyó por hombres y mujeres mayores de 14 años de edad residentes del área del municipio de Jardín (Antioquia). El total de la muestra proviene de la base de datos referenciada y se discrimina en 141 sujetos de Cristianía, 227 sujetos de Jardín rural y 228 del área urbana del municipio. Sin embargo, el presente trabajo une los sujetos de Jardín rural y urbano en una sola submuestra lo que deja como resultado dos grupos, el primero, Cristianía, con 141 sujetos y el segundo, Jardín rural/urbano, con 455 sujetos.

6.4 Recolección de la información

6.4.1 Diagnóstico clínico de la enfermedad, CEAP

Para el diagnóstico clínico y anatómico de los DVC en esta investigación se tomaron los resultados arrojados en la base de datos, que utiliza el sistema de clasificación Clínica, Etiología, Anatomía y Patofisiología (CEAP), el cual ofrece una clasificación de todas las formas de Desordenes Venosos Crónicos, acogiéndose a los cambios recomendados en la *Revisión de la clasificación de CEAP para desórdenes venosos crónicos: Declaración de consenso* del 2004.

Para el diagnóstico de la clasificación clínica (C) propuesta en esta revisión del CEAP, que incluye todo el espectro de anormalidades morfológicas y funcionales del sistema venoso, desde las telangiectasias, presentes en la población adulta sana, hasta la formación de úlceras (Eklöf et al., 2004), se establecen varios grupos: C₀ para personas sin signos visibles o palpables, C₁ para la presencia de telangiectasias o venas reticulares, C₂ para las venas varicosas, C₃ para manifestaciones de edema, C₄ para lipodermatoesclerosis o atrofia blanca, C₅ para úlcera cicatrizada y C₆ para úlceras activas en extremidades inferiores. El término *insuficiencia venosa crónica* aplica para anormalidades funcionales del sistema venoso y se reserva para los casos más avanzados, que va desde la presencia de edema hasta la formación de úlceras (C₃₋₆). La categoría C₀ solamente representa a los individuos sanos, sin signos. Es importante aclarar que en términos metodológicos para esta investigación se realizó la categorización de cada individuo las clasificaciones a partir del valor de mayor afectación, es decir, si un individuo en la base de datos tiene diagnóstico de C₁ y C₂ se tomara solo la afectación C₂.

6.4.2 Información de encuesta sociodemográfica

En la base de datos se cuenta con información de encuesta en formato individual, con preguntas dicotómicas, politómicas y numéricas sobre características sociodemográficas. Se consideraron las variables sociodemográficas de: sexo (femenino, masculino), grupos de edad según la mediana (<46.95 años, >=46.95 años), categorías de edad (<30 años, 30-59 años, >59 años), etnia (blanco y mestizo, indígena) y escolaridad (primaria, secundaria, técnica/universidad y postgrado). Como variables de estilos de vida se abordaron: horas de pie (0-4 h, 5-6 h, 7-8h, >8

h), horas sentado (0-3 h, 4-6 h, >6 h), paridad (nulíparas y hombres, 1-2 hijos, 3-4 hijos, >4 hijos), tabaquismo (sí, no). Finalmente, se trabajó la variable de antecedentes familiares para DVC (“sí, en el primer grado de consanguinidad” y “no”).

6.4.3 Antropometría

A partir de las medidas: peso, talla, y circunferencia de la cintura se obtuvo el Índice de Masa Corporal (IMC), el Índice Cintura Cadera (ICC) y el Índice de Obesidad Abdominal (IDF). Además, se obtuvieron otras medidas antropométricas bilaterales promediadas: perímetro del muslo máximo y perímetro de la pantorrilla mínimo y máximo, la altura de la pierna y pliegue del muslo. Las variables antropométricas fueron digitadas en una base de datos y sometidas a un criterio de imputación de la consistencia de la digitación y validez.

El Índice de Masa Corporal fue categorizado según la OMS (1995). En la medición de índice Cintura Cadera (ICC) y del Índice de Obesidad Abdominal se emplearon los puntos de corte propuestos por la Federación Internacional de Diabetes (Asociación colombiana de endocrinología, 2006), recomendados en la Encuesta Nacional de Situación Nutricional (ENSIN) 2010. Para la índice cintura/cadera se tomaron como “normal” una relación de 1 en hombres y de 0,9 en mujeres. Por otro lado, las variables de medidas antropométricas bilaterales se construyeron a partir de puntos de corte propuestos por García (2015) basados en la mediana de cada variable considerando las tres poblaciones.

6.4.4 Recolección, procesamiento y cuantificación de muestras de ADN

Por otra parte, para el estudio de genes candidatos referenciados en la base de datos se seleccionaron de la literatura 12 variantes con asociación a DVC (**Tabla 1**), considerando los diferentes sistemas implicados en la fisiopatogenia de la enfermedad. Las variantes en los genes candidatos se genotipificaron utilizando técnicas de PCR-RFLP, en el caso de sustituciones nucleotídicas (SNPs); para los Indel se amplificaron las regiones que contuvieran la variante y en los dos casos se resolvieron los genotipos en geles de agarosa teñidos con bromuro de etidio (EtBr₂).

6.5 Análisis

6.5.1 Epidemiológico

6.5.1.1 Univariado descriptivo a partir de frecuencias y estadísticos. Para este análisis se usó el software SPSS® v.18, licenciado a la Universidad de Antioquia, así mismo la información se digitó en la base de datos sometida a criterios de validez e imputación de la consistencia de la digitación. Las características sociodemográficas, los estilos de vida y los antecedentes familiares se describieron mediante tablas de distribución de frecuencias (n).

También, se realizó la distribución de frecuencias para las variables antropométricas de distribución general y localizada de la grasa, como son: Índice de masa corporal IMC (delgados, normal, obesidad, sobrepeso), Índice cintura cadera ICC (normal, obesidad central), índice obesidad abdominal IDF (normal, obesidad abdominal). Además, se consideraron medidas de la morfología de la pierna y muslo construidas a partir del punto de corte de su mediana: perímetro muslo máximo (<52,86, >52,87), perímetro pierna mínimo (<21,35, >21,36), perímetro pierna máximo (<35,47, >35,48), altura de la pierna (<84,51, >84,52) y pliegue de muslo (<19,37, >19,38).

Adicionalmente se calculó la prevalencia de DVC según la clasificación clínica CEAP (**Tabla 4**): sanos C_0 (positivo, negativo), telangiectasias C_1 (positivo, negativo), varices C_2 (positivo, negativo) e insuficiencia venosa de C_3 a C_6 (positivo, negativo). Cada una de las tres tablas mencionadas anteriormente está separada en sus columnas por las poblaciones de Cristianía, Jardín (Rural y Urbano) y una tercera que referencia a la población total.

6.5.1.2 Bivariado, análisis de asociación por Chi cuadrado: Posteriormente se realizó el análisis exploratorio de asociación entre diagnóstico clínico de varices (C_2) e insuficiencia venosa (C_3 - C_6), con a las variables categóricas de carácter sociodemográficas, estilos de vida y antropométricas (**Tabla 5**). Se aplicó la prueba de Chi cuadrado de Pearson (X^2) mediante criterio de significancia estadística <0,05 en su asintótica bilateral (p). Los valores obtenidos se observan en la columna que agrupa la población total.

6.5.1.3 Multivariado, regresión logística binaria considerando la variable de resultado y las variables con asociación bivariado: En esta fase se seleccionaron las variables que en el análisis bivariado tuvieron significancia estadística $p < 0,05$. Este procedimiento se realizó con el fin de obtener los Odds Ratio (OR) de las variables que se propusieron como posibles factores de riesgo (Balzarini et al., 2015), considerando como variable dependiente el diagnóstico clínico de varices de insuficiencia venosa crónica y como variable independiente los factores de riesgo sociodemográficos, comportamentales, antecedentes familiares y morfología corporal (**Tabla 6**). Como resultado se obtuvo el valor de Wald, significancia asintótica bilateral (P), OR e intervalo de confianza del 95% (IC%95) de cada una de las variables. Las variables que se encontraron con asociación y riesgo en la regresión logística binaria fueron seleccionadas para el análisis de asociación genética.

6.5.2 Descripción y análisis de asociación de genes candidatos

Con el programa SNPStats (Solé et al., 2006) se determinaron el equilibrio de Hardy-Weinberg, frecuencias alélicas y frecuencias genotípicas (**Tabla 6**) de los 12 marcadores seleccionados para el estudio (NOS3- rs2070744, TXA2R-rs4523, ICAM-1- (rs5498), Erβ-rs2987983, IL6 -rs1800795, MCP-1 -rs1024611, Toll IV- rs498670.ancestral, MTHFR-rs1801133, MMP 9-rs3918242, COL1A2- rs3917, FOXC2 -rs34221221y ECA). Se decidió realizar el análisis a partir de la población total para tener una perspectiva general de la población del suroeste de Antioquia.

Como resultado se obtuvo una tabla organizada por el sistema al que pertenece cada gen, el nombre del marcador junto con su rs y los polimorfismos elegidos que se han asociado a las diferentes vías metabólicas para DVC. Esta tabla está separada en sus columnas con la información para las poblaciones Cristianía, Jardín (Rural y Urbano).

Con el programa GENEPOP v 3.1 (Rousset, 2008) se establecieron los estadísticos de la F y el índice FST (**Tabla 8**) para cada uno de los 12 marcadores y luego para todas las muestras, con el fin de entender si existe una diferenciación genética entre las subpoblaciones de Cristianía con relación a la población del casco urbano y rural de Jardín.

Seguidamente se realizó el análisis de asociación de DVC y los genes candidatos, mediante regresión logística binaria ajustado por las variables con asociación y riesgo en el análisis multivariado que se realizó entre el diagnóstico clínico de la enfermedad y los factores de riesgo biológicos ambientales considerados.

7. Resultados

En los siguientes párrafos se describen las características de la población urbana, rural y del resguardo indígena de Jardín. La primera parte comprende la descripción mediante estadística univariada de las variables sociodemográficas, de estilos de vida, antecedentes familiares (**Tabla 2**) y medidas antropométricas (**Tabla 3**). Adicionalmente se presentan las frecuencias de las prevalencias del diagnóstico clínico de DVC (**Tabla 4**). Seguidamente se presentan los resultados de análisis de asociación mediante la prueba de Chi-cuadrado entre el diagnóstico clínico de varices (C_2) e insuficiencia venosa (C_3 - C_6), con las variables categóricas de carácter sociodemográfico, estilos de vida y antropométricas (**Tabla 5**). Posteriormente se presentan los resultados de la prueba de análisis multivariado (**Tabla 6**), donde se toma el diagnóstico clínico de varices, de insuficiencia venosa crónica y los factores de riesgo sociodemográficos, comportamentales, de antecedentes familiares y morfología corporal seleccionados para las regresiones logísticas binarias, a partir del criterio de ser valores de p menores a 0,05.

En el estudio de asociación genética, se referencian inicialmente los resultados del equilibrio de Hardy-Weinberg para cada una de las variantes consideradas tomando como base sus frecuencias alélicas y genotípicas (**Tabla 7**). Después se exponen los resultados del estadístico F para conocer el nivel esperado de heterocigosidad en las poblaciones y detectar si existe una posible estructuración genética (**Tabla 8**). Por último, se presenta el análisis de asociación de regresión logística binaria a partir de las variables con asociación y riesgo en el análisis multivariado (**Tabla 9 y Tabla 10**).

7.1. Descripción y análisis estadístico

En la Tabla 2, se describe la frecuencia (n) y el porcentaje (%) de las variables que representan la sociodemografía distribuida en las variables de sexo, grupos de edad según la mediana y escolaridad; los estilos de vida se representan en las variables horas de pie, horas sentado, paridad y tabaquismo. Finalmente, se describen estadísticamente los antecedentes familiares de DVC para el primer grado de consanguinidad.

Es importante aclarar que la muestra comprende 141 personas representantes de Cristianía y 455 representantes de los pobladores de la zona urbana y rural de Jardín (Jardín R-U), además se cuenta con una columna que reúne los datos para la población total del estudio.

La distribución de la muestra por sexos abarcó 33 hombres y 108 mujeres (23,4% y 76,6%, respectivamente) para Cristianía; 136 hombres y 319 mujeres (29,9% y 70,1%, respectivamente) para Jardín rural/urbano y para la población total 169 hombres y 427 mujeres (28,4% y 71,6%, respectivamente).

La distribución por grupos de edad, considerando la mediana de la muestra, revela que en Cristianía había 73 personas menores de 46,95 años y 68 personas mayores a 46,95 años (51,8 % y 48,2%, respectivamente); en Jardín rural/urbano se observó el caso contrario, ya que fueron 174 personas menores de 46,95 años y 281 personas mayores a 46,95 años (38,2% y 61,8%). En cuanto al nivel de escolaridad, en las personas de la muestra de Cristianía se observa que el 71,2% de las personas participantes cursaron la primaria, el 25% la secundaria y solo el 3,8% cursó estudios técnicos, de pregrado o de postgrado. Así mismo, en Jardín rural/urbano continúa el mismo patrón, donde el 58,37% cursó primaria, 34,1% secundaria y solo 7,2% cursó estudios de técnica, universidad o postgrado.

En las variables que se indagaba por estilos de vida asociados a los DVC, se pudo constatar que la mayoría de indígenas emberá de Cristianía pasaban más de 8 horas de pie al día (46,8%) y que, para el resto de habitantes de Jardín, casco urbano y zona rural, pasaban mayoritariamente de 0 a 4 horas de pie al día (55,3%). Considerando el tiempo que pasaban sentados al día, en Cristianía el 63,8% de los casos pasaba de 0 a 3 horas y el 12,1% de las personas pasaba más de 6 horas. En Jardín rural-urbano, el 48% de las personas se pasaba de 0 a 3 horas y el 31,3% más de 6 horas.

Considerando el número de hijos (paridad), las personas que no tenían hijos, fueran mujeres u hombres, representaron la categoría más frecuente, siendo un 44% y 44,8% en Cristianía y Jardín (rural/urbano), respectivamente. En el resguardo, la mayoría de las mujeres con hijos tuvieron más de 4 partos (26,2%) y en Jardín rural/urbano, la mayoría eran mujeres con entre 1 y 2 partos (24,2%). Para el tabaquismo se observó que la mayoría de las personas no tienen hábito tabáquico en las dos poblaciones (81,6% en Cristianía y 89,8% en Jardín rural/urbano). Finalmente, en los antecedentes familiares de DVC en Cristianía, la mayoría no reconoce antecedentes familiares de DVC en sus parientes cercanos (74,3%); sin embargo, en Jardín rural/urbano la mayoría de

encuestados reconoció antecedentes familiares de la enfermedad en sus parientes de primer grado de consanguinidad (55,9%).

En la Tabla 3 se observa la distribución de frecuencias y porcentajes de los valores antropométricos. La variable IMC en la población de Cristianía arrojó un valor de 48,9% en la categoría de normal, seguido muy de cerca por un 43,7% de individuos con sobrepeso. Ningún individuo estuvo en el rango de delgados y solo el 7,4% tenía obesidad. Esta misma variable en la población de Jardín rural/urbano presentó valores muy diferentes: la mayoría de individuos tenía sobrepeso (39,6%), seguido por individuos con un peso normal (35,7%), luego con obesidad (22,7%) y finalmente individuos delgados (2%).

Para el Índice Cintura Cadera (ICC), en Cristianía se observa que las categorías se distribuyen en 56,5% normal y 43,5% aumentado, mientras que en Jardín rural/urbano es lo contrario: 48,2% normal y 51,8% aumentado. En el perímetro de la cintura para Cristianía se ve que el 58,3% de los individuos estaba en valores normales y que el 41,7% tenía obesidad abdominal. En Jardín rural/urbano el caso es contrario, ya que el 48,2% de los individuos estaba en los valores normales y el 51,8% tenía obesidad abdominal.

En las variables obtenidas a partir de la mediana, reseñadas anteriormente, se obtuvo que: para muslo máximo la mayoría de la población de Cristianía se encontraba por debajo de la mediana (81,3%); caso contrario para Jardín rural/urbano, donde la mayoría se encontraba por encima de la mediana (59,6%). Este mismo patrón se repite para otras variables antropométricas: la mayoría de los individuos de Cristianía estaban ubicados en valores por debajo de la mediana (66,9% en pantorrilla mínimo, 75,5% en pantorrilla mínimo, 78,3% en altura de pierna y 70,8% en pliegue del muslo) y la mayoría de los individuos de Jardín rural/urbano se encontraban por encima de la mediana (54,1% en pantorrilla mínimo, 57,8% en pantorrilla mínimo, 58,6% en altura de pierna y 56,3% en pliegue del muslo).

En la Tabla 4 se describe la distribución de frecuencias (n) y porcentajes (%) para las prevalencias de DVC en la clasificación clínica de la enfermedad en las poblaciones de Cristianía, Jardín (rural/urbano) y para el total de la población. Aquí se encuentran cuatro variables de carácter dicotómico: C₀, C₁, C₂ y C₃ a C₆, que representan valores positivos o negativos (es decir si puntúa o no puntúa, respectivamente) para las 4 clasificaciones.

Teniendo claro lo anterior, se puede pasar a conocer los valores de estas variables. En lo que respecta a C₀, resalta que la mayoría de individuos se encontraban en la categoría de sanos (positivo), en donde el 63,1% y el 77,8% corresponden a Cristianía y Jardín rural/urbano. Consecuentemente, la categoría positivos de C₁ y C₂ en el resguardo es de 29,1% y 34% respectivamente y en Jardín rural/urbano es de 35,6% y 33,4% respectivamente. En Jardín rural/urbano el 8,8% de la población puntúa en positivo y en Cristianía no hubo casos.

7.1.1. Análisis asociación bivariada por chi-cuadrado de DVC y los factores de riesgo

En la Tabla 5 se resume el análisis de asociación mediante prueba de Chi² de los factores de riesgo sociodemográficos, de estilos de vida, antropométricos y la clasificación Clínica DVC (C₂ y C₃ a C₆), para la población de Cristianía y Jardín rural-urbano. Se encontró una asociación significativa entre tener una clasificación C₂ y ser mayor de 46,95 años (p=0,000), estar más de 6 horas sentado (p=0,032), fumar (p=0,001) y tener obesidad central en ICC (p=0,001). Por otra parte, se encontró asociación significativa entre tener las clasificaciones de C₃ a C₆ y fumar (p=0,017), y estar por encima de la mediana en la medida de muslo máximo (p=0,023).

7.1.2. Multivariado: Regresión logística binaria de DVC en función de factores de riesgo asociados

En la Tabla 6 se observan los resultados del análisis de asociación multivariado de los diagnósticos clínicos C₂ y de C₃ a C₆ para el total de la población (Cristianía y Jardín consolidadas) con las variables de riesgo señaladas en la Tabla 4. Con esta prueba se encontró que las personas con diagnóstico clínico C₂ tuvieron una asociación con pertenecer al grupo \geq a 46.95 años (p=0,005; OR=1,792; IC=1,197-2,683), al grupo de quienes permanecen más de 6 horas sentados (p=0,003; OR= 2,185; IC=1,298-3,681), al grupo de fumadores (p=0,003; OR=2,185; IC=1,298-3,681) y al grupo de quienes tienen obesidad central (p=0,047; OR=1,484; IC=1,006-2,190). Por otro lado, aunque en la prueba de análisis bivariado se encontró una asociación estadísticamente significativa entre tener diagnóstico clínico C₂ y pasar de 4 a 6 horas sentado, y entre tener

diagnóstico clínico de C₃ a C₆ con tener una medida de muslo máximo superior a 52,87. Al realizar el análisis multivariado no se encontró ninguna asociación estadísticamente significativa.

7.2. Análisis genético

En la Tabla 7 se observan los 12 marcadores propuestos organizados por sistemas, el nombre del gen y el polimorfismo que se trabaja, así como las frecuencias alélicas (en rojo el alelo de menor frecuencia), genotípicas y el equilibrio de Hardy Weinberg para las poblaciones de Jardín rural y urbano (Jardín R-U), el resguardo de Cristianía y la población total. Entre paréntesis se encuentra el número de individuos por población. Todos los marcadores se encuentran en equilibrio, excepto, para Cristianía el COL1A2 (0,037/déficit de heterocigotos), y para la población total el NOS3 (0,015), TXA2R (0,0038), MCP1 (0,022), TOLLIV (0,026) y ECA (0,0031).

Por otro lado, en la Tabla 8 se realizaron los estimativos poblacionales a partir de la distribución de los valores de FST en los locus de las 12 variantes, para las poblaciones de Jardín rural y urbano (Jardín R-U) y el resguardo de Cristianía. Al final se observa un valor ponderado del índice FST de 0,1273.

Por último, en las tablas 9 y 10 se realizó el análisis de asociaciones por clasificación C₂ y C₃ a C₆ en el conjunto de la población total con sus respectivas variables de riesgo. Para la clasificación C₂ (**Tabla 9**) se observó asociación y riesgo solo en el genotipo G/G de los modelos codominante (p=0,1; OR=1,76; IC=1,04-3,01) y recesivo (p= 0,042; OR= 1,60; IC= 1,02-2,52) del gen ICAM-1. Para la clasificación C₃ a C₆ se observó asociación y riesgo en el genotipo D/D del modelo codominante del gen ECA (p=0,089; OR=2,79; IC= 1,04-7,48), en el genotipo C/T del modelo codominante del gen NOS3 (p= 0,0034; OR= 2,85; IC= 1,37-5,96) y, en este mismo gen, el genotipo C/T-C/C del modelo dominante (p=0,022; OR=2,29; IC= 1.10-4.73).

8. Discusión

8.1. Epidemiología de los DVC

La prevalencia de DVC por clasificación clínica es un tema poco estudiado en las esferas académicas latinoamericanas, aunque se puede hallar algunos ejemplos (García Pineda, 2015; Monsalve et al., 2020). También son pocos los estudios que recogen información sobre esta patología en comunidades étnicamente diferenciadas (García-Pineda et al., 2019; Montoya Granda, 2016; Solar Ruíz, 2020), como es el caso de los embera-chamí de Karmata Rúa (Cristianía), de quienes se trata en el presente estudio. Sin embargo, han existido esfuerzos, por parte de otros investigadores, para reconocer a los DVC como una enfermedad de importancia clínica y psicológica (Davies, 2019; Gourgou et al., 2002; Paolinelli G, 2009).

Frente al presente estudio se puede decir que la prevalencia de DVC por clasificación clínica en el resguardo indígena de Cristianía fue más baja que en el resto de la población de Jardín. Lo anterior se evidencia en dos de las tres variables estudiadas de la Tabla 4: Telangiectasias (C_1), e Insuficiencia venosa (C_{3-6}), siendo esta última variable un caso representativo, pues reúne los estados más avanzados de la enfermedad, en donde el 8,8% de la población de Jardín la padece, en contraste con ningún individuo de Cristianía. Sin embargo, en la afectación clínica por clasificación C_2 se encontraron datos que se pueden equiparar: el 34% de Cristianía es positivo para dicho estadio frente al 33,4% del resto de Jardín.

Estos datos entran en consonancia con lo reportado en otro estudio realizado en el resguardo de Cristianía (García-Pineda et al., 2019), donde se encontró una prevalencia en Telangiectasias de 23,6 % y en Venas varicosas 27,5 %. Las lesiones asociadas a insuficiencia venosa crónica fueron solo del 0,8 % de los embera-chamí, pero en la submuestra del presente estudio no se encontraron casos.

En otro estudio, realizado en Alemania a un total de 12.423 sujetos entre las edades de 40 a 80 años, se buscó la relación entre insuficiencia venosa crónica y comorbilidades cardiovasculares. Sus resultados arrojaron prevalencias de 36,5% para Telangiectasias, 13,3% para Venas varicosas y 40,8% para Insuficiencia venosa crónica (Prochaska et al., 2021). Este estudio alemán presenta claras diferencias en el tipo de muestra (tanto en cantidad y en edad, como en

ascendencia), en comparación con el presente trabajo; sin embargo, es útil para comprender cómo las prevalencias cambian en diferentes regiones del mundo.

Según uno de los estudios clásicos sobre DVC en donde se comparan poblaciones étnicamente diferentes (Criqui et al., 2003), la enfermedad venosa se encuentra con mayor probabilidad, en clasificaciones severas, en blancos no hispánicos que en las personas de ascendencia hispana, afroamericana y asiática. El presente estudio respalda dichos resultados, ya que la prevalencia de los habitantes de Jardín rural-urbano (asociados a la ascendencia europea) para insuficiencia venosa es mayor respecto a los habitantes de Cristianía (8,8% y 0,0%, respectivamente). No obstante, la prevalencia en varices en Cristianía es de 34%, valor muy parecido al 33,4% de Jardín rural-urbano. El hecho de que en Cristianía no se encuentren las prevalencias altas en estadios más graves de la enfermedad podría suponer que existen factores de protección de tipo genético o ambiental.

Ahora bien, las prevalencias obtenidas en este estudio pueden variar en ambas poblaciones en relación con las diferencias en factores de riesgo de carácter sociodemográfico, de estilos de vida, antecedentes familiares, antropométricos y genéticos. A continuación se analizará cada uno de estos factores y seguidamente se mostrará su entrecruzamiento con las clasificaciones de varices (C₂) e insuficiencia venosa (C₃₋₆).

8.1.1 Factores de riesgo sociodemográficos

Como se esperaba, se encontró una mayor prevalencia de DVC en el sexo femenino de toda la muestra, particularmente en la clasificación C₂. Sin embargo, pertenecer al sexo femenino no representó un factor de riesgo para ninguna de las dos clasificaciones estudiadas cuando se ejecutó la prueba de Chi-cuadrado, que arrojó para C₂ un valor de $p=0,700$ y para C₃₋₆ un valor de $p=0,828$ (**Tabla 5**). Aunque el sexo no evidenció riesgo en el análisis multivariado, no es descabellado suponer algún efecto independiente, dadas las ostensibles diferencias que se observan en la prevalencia de hombres y mujeres.

Es claro en la bibliografía estudiada que el sexo femenino representa un factor de riesgo para padecer DVC, como se demuestra en el estudio de San Diego, donde las Telangiectasias, las Varices y la Insuficiencia venosa demostraron ser más frecuentes en mujeres que en hombres (OR=

5,4, OR = 2,2, OR = 1,9 y OR = 1,9, respectivamente; $p < 0,05$), sin embargo, los cambios tróficos y la enfermedad funcional profunda mostraron ser menos frecuentes en mujeres (OR = 0,7 para ambos; $p < 0,05$) (Criqui et al., 2003). Estos mismos resultados tuvieron un correlato en el estudio de Polonia, realizado en el 2003, donde se encontró que entre los sujetos diagnosticados con DVC para la investigación, el 51% eran mujeres con telangiectasias y varices, en comparación con el 38% de hombres en estas mismas categorías; además los estados más graves de la enfermedad estuvieron presentes solo en el 0,5% de la población estudiada (no se hace mención de la diferencia de sexo) (Jawien et al., 2003).

Entre las razones por las cuales se supone que el sexo femenino puede tener mayor incidencia de varices está el embarazo, ya que las pruebas sugieren que las mujeres que han parido tienen una mayor incidencia de varices en comparación con las nulíparas y, por tanto, aquellas con múltiples partos presentan el mayor riesgo. (Criqui et al., 2003). Esto sucede porque el embarazo se asocia a una serie de cambios fisiológicos, los cuales podrían contribuir a la distensión venosa y, por tanto, a la aparición de varices. Dichos cambios engloban: aumento del volumen sanguíneo y volumen plasmático, incremento de presión abdominal y retorno venoso y aumento de presión (asociada en páginas anteriores a insuficiencia valvular y progresión de varices). Además, se conoce que la relaxina, una hormona estructuralmente similar a la insulina, es segregada por el cuerpo en una fase relativamente temprana del embarazo y relaja los ligamentos pélvicos, así como prepara el cuello uterino para el parto. Sin embargo, esta hormona también es un potente vasodilatador que contribuye a aumentar la presión de las válvulas venosas de las extremidades inferiores (Criqui et al., 2003).

Por otro lado, se conoce que la edad es un factor de riesgo clásico para la enfermedad, ya que se inicia un proceso de deterioro funcional conforme el cuerpo avanza en el envejecimiento (Carpentier et al., 2004). Los adultos mayores de 46 años de edad representan un grupo de riesgo, especialmente en la clasificación C₂, en donde la prueba chi-cuadrado dio un resultado de 18,339 y un valor de $p=0,000$ (**Tabla 5**), representando una asociación entre la edad mayor a 46 años del municipio de Jardín, y las varices. Por otro lado, la clasificación C₃₋₆ no presentó ninguna asociación con la edad ($p=0,060$). El análisis multivariado conservó el efecto independiente de la edad como factor de riesgo (OR=1,792 IC 95%=1,197-2,683).

En un estudio de prevalencia de las enfermedades venosas en Estados Unidos se encontró que la prevalencia de varices entre los menores de 30 años era inferior al 1% en los hombres y al 10% en las mujeres, mientras que en hombres y mujeres mayores de 70 años las estimaciones aumentaron sustancialmente hasta el 57% y el 77%, respectivamente (Beebe-Dimmer et al., 2005).

En el estudio realizado por Dzieciuchowicz et al. (2011), participaron un total de 466 sujetos, de los cuales 356 eran mujeres (76,4%). En este estudio dividieron a los participantes en tres grupos: Grupo 1 (edad promedio 64,7 años), grupo de control (edad promedio 53,8 años) y Grupo 2 (edad promedio 47,2 años) en los que se encontró que, de 114 pacientes con úlceras venosas de la pierna sólo cinco (4,4%) presentaban antecedentes de trombosis venosa profunda y pertenecían al Grupo 2. Los restantes 109 (95,6%) pacientes se clasificaron en el Grupo 1 (Dzieciuchowicz et al., 2011). Este estudio refuerza entonces dos puntos importantes: los estados de insuficiencia venosa, que van de C₃ a C₆, los sufren las personas de mayor edad como consecuencia de varices primarias, como es el caso del 95% de pacientes de la población de Dzieciuchowicz et al. (2011).

Ahora bien, la razón por la cual la edad actúa como factor de riesgo para DVC puede deberse al efecto que ocurre con el paso del tiempo en el tamaño y elasticidad de los sistemas venosos en las piernas, donde se tiende a la incompetencia valvular (Clarke et al., 1989), además de otros factores complementarios como la acumulación de grasas y genes malfuncionantes (García Pineda, 2015).

8.1.2 Factores de riesgo de estilos de vida

Otro factor de riesgo clave encontrado en este estudio fue el número de horas sentado para la clasificación C₂ (p=0,032) (**Tabla 5**), que tuvo resultados en la prueba chi-cuadrado de 59,5%, 18,0%, 22,5% para 0-3, 4-6 y >6 horas sentado respectivamente. En el estudio multivariado se mantuvo la asociación con el riesgo (OR=0,698 IC 95%= 0,451-1,079).

Estos resultados pueden compararse con los obtenidos en el estudio de Framingham, en donde se reporta que aquellas mujeres que pasaban ocho o más horas al día en actividades sedentarias tienen una incidencia significativa en venas varicosas, en contraposición con aquellas que pasan de tres a cuatro horas al día en las mismas actividades (p<0,05) (Brand et al., 1988). Este

estudio aclara que la relación encontrada entre el sedentarismo y las venas varicosas solo fue vista en las mujeres participantes, y no en los hombres.

Ahora bien, como consecuencia de dicho comportamiento se puede favorecer la estasis venosa, incrementando la presión del sistema venoso profundo y superficial, provocando así dilatación y alteraciones estructurales de la pared de las venas. Es así como todo trabajador que permanece más de 5 horas de su jornada laboral sentado o de pie tiene mayor predisposición a presentar varices (López Sullaez, 2015).

Por otro lado, en el presente estudio se encontró que el tabaquismo activo representa un factor de riesgo para la clasificación C₂ ($p=0,001$), sus resultados en la población total arrojaron en la prueba de chi-cuadrado que el 18,8% fuma y tiene venas varices. Varios estudios han encontrado asociación entre el hábito tabáquico y las venas varicosas (Brand et al., 1988; Gourgou et al., 2002), así como la insuficiencia venosa crónica (IVC) (Criqui et al., 2003). En el estudio multivariado se mantuvo esta asociación con el riesgo (OR=2,185 IC 95%=1,298-3,681).

Particularmente en el estudio de Gourgou et al. (2002) se encontró que la insuficiencia venosa esta significativamente relacionada con el hábito tabáquico (OR = 1.7 para 10–19 cigarrillos al día y OR = 2.4 para 20 cigarrillos al día o más; $p < 0.001$). Así mismo señalan que aquellos sujetos que fuman tabaco oscuro (OR=2,8), inhalan tabaco (OR=2,2), fuman cigarrillos sin filtro (OR=3,2) o fuman más de 19 cigarrillos al día (OR=3,0) tienen un riesgo significativo de insuficiencia venosa (Gourgou et al., 2002).

El tabaquismo se asocia con una disminución de las células progenitoras endoteliales circulantes, provocando el deterioro de la diferenciación y función de las células endoteliales. El humo de los cigarrillos también modula la liberación de endotelina 1 (ET-1), que se sabe que es un péptido vasoconstrictor endógeno potente (Sharif et al., 2009).

8.1.3 Factores de riesgo antropométricos

En el presente estudio se encontró el índice cintura/cadera como factor de riesgo asociado a la presencia de varices (C₂) 11,980 ($p=0,001$) en la población total y en la población de jardín urbano-rural 9,758 ($p=0,002$). En el estudio multivariado se mantuvo la asociación con el riesgo (OR=1,484 IC 95%=1,006-2,190).

En consonancia con estos resultados, se conoce que la relación existente entre los DVC y la acumulación de grasa a nivel central puede sugerir la existencia de mecanismos fisiológicos de distribución de la grasa visceral relacionados con futuras complicaciones venosas, derivadas de la acumulación de tejido adiposo en la cadera y los muslos, la cual ha sido relacionada con problemas del reflujo venoso en las extremidades inferiores (Gómez-Medialdea, 2003).

Así mismo, otro de los factores de riesgo que arrojó esta investigación fue el perímetro de muslo máximo mayor a 52,87, que fue asociado a la insuficiencia venosa (C_{3-6}) ($p=0,023$) en la población total. Los resultados de la prueba de chi-cuadrado para la población total que sufrían de insuficiencia venosa y tenían una medida $>$ a 52,87 en el perímetro del muslo máximo fue de 67,5%. Se establece entonces que el grupo por encima de la mediana de los perímetros mayores del muslo está relacionado con estados más avanzados de DVC y posiblemente otras comorbilidades. Esta misma hipótesis fue sugerida por Montoya Granda (2016), pero con respecto al perímetro de pierna mínimo. En el estudio multivariado se mantuvo la asociación con el riesgo ($OR=1,232$ $IC_{95\%}=0,608-2,493$).

8.2 Estructuración genética y factores de riesgo asociados

En los siguientes apartados se tomarán los análisis de asociación genética con DVC, ajustados a los factores de riesgo que dieron asociación para la población total en las regresiones logísticas binarias. Para C_2 , se evidenció un mayor riesgo en el grupo de edad $\geq 46,95$ años ($OR=1,792$), entre quienes pasaban >6 horas sentados ($OR=0,698$), tenían tabaquismo activo ($OR=2,185$) e ICC aumentado ($OR=1,484$). Para C_{3-6} la variable que tuvo asociación fue el perímetro de muslo máximo $>52,87$ ($OR= 1,232$).

El índice de Fijación de Subestructura Poblacional (FST) señala la medida del grado de diferenciación génica entre poblaciones respecto a la población total (Rondón & Barreto, 2013) o, parafraseando a Wright (1984), quien propuso el método, la cantidad F es el coeficiente de endogamia que indica el alejamiento de la cantidad de homocigocidad bajo apareamiento aleatorio hacia la homocigocidad completa. En la interpretación de los valores de FST se tiene en cuenta un rango que va de 0 a 1, en donde los valores que más sean cercanos a 0 no tendrían diferenciación

genética entre subpoblaciones, y aquellos más cercanos a 1 tendrían una fijación para alelos alternos en diferentes subpoblaciones (Wright, 1951).

Ahora bien, teniendo en cuenta lo anterior y con respecto a los valores específicos que puede tomar el coeficiente F , se tiene en cuenta que de 0 a 0,05 hay una diferenciación pequeña, de 0,05 a 0,15 moderada, de 0,15 a 0,25 grande y $> 0,25$ muy grande (Weir & Cockerham, 1984). Para el caso de este estudio, el índice F_{ST} fue de 0,1273, lo que indica un déficit de heterocigosis, resultado de una diferenciación moderada de las dos subpoblaciones (Cristianía y Jardín R-U).

En cuanto a la composición genética ancestral, el estudio realizado por García-Pineda et al. (2019) describe la composición amerindio ancestral de los embera-chamí (población de Cristianía) con poca varianza genética: 97,5 % para amerindio y 1,7 % para los componentes europeo y africano, lo que permitiría suponer un relativo aislamiento de la población indígena y por tanto surge la hipótesis de que pueden existir posibles factores de riesgo asociados a la composición genética ancestral amerindia. No obstante, dicha hipótesis se podría discutir frente al hecho de que la población de Cristianía se caracteriza por ser joven, como se mencionó anteriormente, en contraste con la población de Jardín, que tiende a ensancharse en edades entre los 25 y los 35 años (Alcaldía Municipal de Jardín, Antioquia, 2020).

La posible estructuración genética en la población de Cristianía permite suponer a su vez un posible efecto Wahlund, el cual habla de una reducción de la heterocigidad en una población, causada por la división en subpoblaciones con distintas estructuras genotípicas, como resultado de la deriva genética y las barreras de flujo génico (Garnier-Géré & Chikhi, 2013).

En los estudios de asociación genética es importante tener en cuenta tres aspectos: fenotipos correctamente obtenidos (diagnóstico de DVC), genotipos correctamente obtenidos (trabajo en el laboratorio y genotipificación) y conocer si los marcadores están en equilibrio de Hardy-Weinberg (HW). Frente a este último aspecto, para los genes que presentaron asociación se tiene que: ICAM-1 está en equilibrio HW (0,61) y que tanto NOS3 (0,015) como ECA estaban por fuera del equilibrio HW (0,0031). Sin embargo, las razones por las cuales los genes, NOS3 y ECA están en desequilibrio de Hardy Weinberg podrían deberse al déficit de heterocigotos en la población indígena.

Ahora bien, el único gen que presentó asociación y riesgo para la clasificación clínica de C_2 fue la Molécula de Adhesión Intercelular 1 (ICAM-1) para el modelo codominante en el

genotipo G/G (OR= 1.76 I.C 95%=1,04-3,01) y para el modelo recesivo en el genotipo G/G (OR=1,60 I.C 95%=1.02-2,52). Para los demás modelos de herencia no se encontró asociación significativa.

ICAM-1 está relacionado con la etiología de la aterosclerosis y asociado al riesgo de padecer diabetes mellitus, síndrome metabólico, lupus eritematoso sistémico y cánceres (Chou et al., 2015). Perteneció al sistema de inflamación, que, como se dijo en páginas anteriores, se desenvuelve gracias a una persistente hipertensión venosa ambulatoria que genera dos efectos claves: primero, cambios tróficos en la piel, constituyentes de insuficiencia venosa y segundo, una respuesta inflamatoria de leucocitos que iniciarán la activación de una cascada de citoquinas (Raffetto, 2009) y células endoteliales (Ligi et al., 2016). Ya que el gen ICAM-1 es una citoquina, esta se ve envuelta en todo el proceso de la cascada promovida por la hipertensión venosa y generada por la adhesión de los leucocitos circulantes a la pared de los vasos sanguíneos y al endotelio activado (Chou et al., 2015).

Las investigaciones que indagan por el polimorfismo rs5498 del gen ICAM-1 son, en su mayoría, estudios que han revelado su posible asociación genética con enfermedades degenerativas e inflamatorias, como la enfermedad arterial coronaria (Chou et al., 2015; Jun & Ma, 2014). Otras investigación enlazan este polimorfismo con la retinopatía diabética (Priščáková et al., 2016; M. Singh et al., 2021).

Por otro lado, los genes que presentaron asociación y riesgo para la clasificación clínica C₃₋₆ fueron Óxido Nítrico Sintasa 3 (NOS3) para el modelo codominante en el genotipo C/T (OR=2,85 I.C95%=1,37-5,96) y para el modelo dominante en el genotipo C/T-C/C (OR=2,29 IC95%=1,10-4,73). Para los demás modelos de herencia no se encontró asociación significativa. Este gen pertenece al sistema de estrés oxidativo y es producido en el endotelio, donde se encarga de mitigar la respuesta inflamatoria realizada por la adhesión de leucocitos y regula la homeostasis vascular, también es un potente vasodilatador endógeno y ayuda a inhibir la agregación plaquetaria (Serrano et al., 2010). Al ser un gen cuyo campo de origen se encuentra en el endotelio, se le ha asociado a daños tisulares, que, junto con aniones de superóxido, perpetúan la respuesta inflamatoria en los individuos; además, se ha observado que las células endoteliales NOS están involucradas en un retraso de la cicatrización de heridas (Wlaschek & Scharffetter-Kochanek, 2005).

Los polimorfismos asociados a este gen se han relacionado con diferentes patologías, como la hipertensión (Serrano et al., 2010), la falla cardíaca en población afroamericana (McNamara et al., 2009), la enfermedad renal crónica (Medina et al., 2018) y las enfermedades cardiovasculares (Casas et al., 2006).

El otro gen que presentó asociación y riesgo para la clasificación C₃₋₆ fue la Enzima Convertidora de Angiotensina (ECA) para el modelo codominante en el genotipo D/D (OR= 2,79 I.C 95%=1,04-7,48). Para los demás modelos de herencia no se encontró asociación significativa. Este gen pertenece al sistema de equilibrio hemodinámico, el cual se encarga de vigilar la presencia de signos relacionados con la hipoperfusión, en especial la hipotensión arterial (Ochagavía et al., 2014). ECA está ligado a este sistema, ya que desempeña un rol importante en la regulación de la presión arterial por su influencia en la activación del vasoconstrictor angiotensina y la inactivación del vasodilatador bradicinina (Freire et al., 2015). Sin embargo, aquellos que portan un polimorfismo genético susceptible de ECA pueden experimentar vasoconstricción y vaso relajación crónicamente desequilibradas, que aumentan con el tiempo y posteriormente podrían desenvolverse en rigidez arterial y, en última instancia, en predisposición enfermedad arterial de las extremidades inferiores (LEAD) u otras enfermedades vasculares (Han et al., 2017, p. 231).

Este gen se ha asociado con trastornos gestacionales vinculados a la desregulación de la presión sanguínea uteroplacentaria, lo que podría conducir a partos prematuros (Lee et al., 2019), también se ha vinculado con enfermedades cardiovasculares como: enfermedad cerebrovascular isquémica, enfermedad vascular periférica, procesos arterioescleróticos (Başar et al., 2007), riesgo de infarto de miocardio y cardiovascular, ictus isquémico e hipertensión (Koyama et al., 2008).

Teniendo en cuenta los párrafos anteriores, se puede ver que para las asociaciones con varices e insuficiencia venosa fue protagonista el sistema inflamatorio, el sistema de estrés oxidativo y el de equilibrio hemodinámico, que están vinculados en cadena con la patogénesis de los DVC, ya que desde un episodio de hipertensión venosa se podría desencadenar la respuesta en cascada de ICAM-1 y la adhesión de leucocitos, lo cual llama a las células endoteliales tipo NOS3 para mitigar esa adhesión y vasodilatar junto con ECA, el cual también, de ser necesario, se encargaría de vaconstreñir. Estos tres sistemas, y estos tres genes, por lo tanto, son vitales para entender la fisiopatogenia de los desórdenes vasculares y pueden dar luces a la hora de continuar las investigaciones de carácter poblacional a nivel fisiopatogénico en DVC.

9. Conclusiones

En el municipio de Jardín, específicamente en la población estudiada, la prevalencia de DVC resultó mucho más baja en Cristianía, en comparación con el grupo Jardín rural y urbano, específicamente para C₃₋₆. Esto último tiene consonancia con el comportamiento que proponen estudios poblacionales europeos (Jawien et al., 2003; Prochaska et al., 2021) sobre la alta prevalencia de insuficiencia venosa en estas poblaciones. Aun así, hay que tener en cuenta que son pocos los estudios de carácter poblacional, aparte de los clásicos (Brand et al., 1988; Evans et al., 1999) que se animan a preguntarse sobre las diferentes prevalencias entre poblaciones que pueden llegar a tener una enfermedad crónica como los DVC.

Con respecto a los factores de riesgo asociados, en las regresiones se encontró que para la clasificación clínica C₂ había mayor riesgo en personas que cumplieran con al menos una de estas características: edad mayor a 46 años, pasar más de 6 horas sentado, fumar y tener obesidad central. Para la clasificación C₃₋₆ la medida de perímetro de muslo máximo superior a 52,87cm fue la única variable de las propuestas que presentó asociación y riesgo. Sin embargo, son pocos los estudios de carácter poblacional que estudian la variable de la antropometría de la pierna como un posible factor de riesgo, pues es más común considerar el peso, la talla o el IMC como medidas morfológicas predilectas en los estudios de asociación.

Frente a los análisis genéticos se concluye que de los tres genes que presentaron asociación y riesgo para DVC, solo uno se encuentra en equilibrio de Hardy-Weinberg (ICAM-1) y dos en desequilibrio (NOS3 y ECA), debido, posiblemente, a un efecto de la ancestría y posible estructuración genética de la población indígena.

El índice de fijación de subestructura poblacional (FST) indica una posible subestructuración genética por una disminución de individuos heterocigotos, posiblemente vinculada la población indígena de Jardín, lo cual a su vez puede estar generando un efecto Wahlund. La anterior es una hipótesis a considerar bajo la sospecha de que los regímenes matrimoniales o de mezcla poblacional sean de carácter restringido en la población indígena.

Este comportamiento sugiere que se eligen preferiblemente a parejas de la propia comunidad, lo cual seguiría aumentando el nivel de endogamia en el tiempo. Dicha hipótesis abre la pregunta sobre cómo se estarían desarrollando enfermedades de otro tipo al interior de la

comunidad. También surgen preguntas sobre posibles genes de protección para DVC, que estarían mediando en la menor prevalencia de la enfermedad para la comunidad emberá de Cristianía, esto sin descontar los factores ambientales asociados a una mayor actividad física y al hecho de que la población indígena es en promedio más joven que los habitantes de la zona rural y urbana de Jardín.

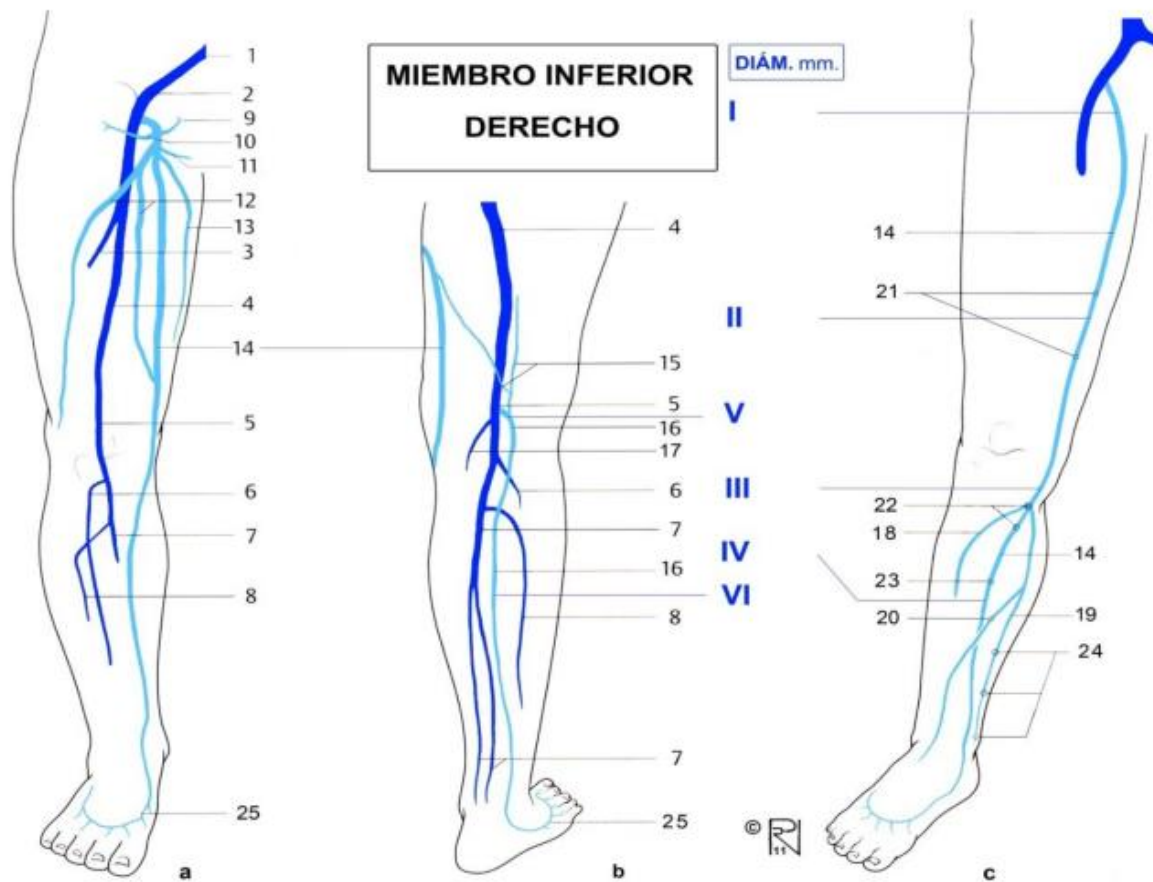
Como recomendaciones finales, se sugiere que metodológicamente, para próximos estudios, se realicen regresiones para cada una de las poblaciones (Jardín rural, Jardín urbano y Cristianía), con el fin de discriminar dónde se pueden estar concentrando los efectos, tanto genéticos como ambientales.

Para futuras investigaciones se sugiere implementar estudios de amplia asociación genética; esto permitiría resultados mucho más precisos que los ofrecidos en la presente investigación, la cual cuenta con una muestra pequeña de genes, lo que podría traer problemas de sobrerrepresentación. Por otro lado, al ser una enfermedad de carácter poligénico, el efecto que tiene cada gen llega a ser pequeño, por lo que en muestras reducidas disminuyen las posibilidades de llegar a resultados concluyentes. Así mismo, se recomienda que en futuros estudios de asociación genética se discriminen las poblaciones, con el fin de conocer cómo se puede comportar la distribución de frecuencias alélicas y genotípicas asociadas a la enfermedad.

Finalmente se hace un llamado urgente a incorporar, desde la salud pública, programas de prevención y promoción de la salud con carácter diferencial para enfermedades crónicas y vasculares, como los DVC, las cuales afectan principalmente a la población de mayor edad del país y se traducen, desde un nivel individual, en cargas para la calidad de vida en salud de quienes las sufren y no tienen los medios económicos, psicológicos o de red de apoyo para alivianarlas. También se hace necesario que desde la academia se vinculen las áreas de la salud, la antropología y la genética para proponer estudios que, desde un enfoque bioantropológico, se pregunten por las variaciones en los patrones de salud y enfermedad, en función de los factores genéticos y ambientales que pudieran estar involucrados.

Figura 1

Diagrama de la anatomía venosa de las extremidades inferiores, diseñado por Norman Diego Pizano Ramírez



Nota: fuente García Pineda (2015).

- a. Venas superficiales y profundas. Vista anterior
- b. Venas superficiales y profundas. Vista posterior
- c. Venas perforantes y venas tributarias de la pierna

Venas profundas:

- 1. V. ilíaca común
- 2. V. femoral común
- 3. V. femoral profunda

4. V. femoral (superficial)
5. V. poplítea
6. Vv. tibiales anteriores
7. Vv. tibiales posteriores
8. Vv. fibulares o peroneas

Venas perforantes:

21. V. perforantes mediales del muslo
22. V. perforantes paratibiales proximales
23. V. perforantes paratibiales
24. V. perforantes tibiales posteriores

Venas superficiales:

9. V. epigástrica superficial
10. V. circunfleja ilíaca superficial
11. V. pudenda externa
12. V. safena accesoria anterior y sus ramas medial y lateral
13. V. accesoria medial
14. V. safena mayor
15. Vv. ascendente del muslo y conexión intersafena
16. V. safena menor y su cayado
17. Vv. gastrocnemias mediales
18. V. arqueada anterior proximal
19. V. del arco posterior
20. V. arqueada anterior distal
25. Arco dorsal del pie

Tabla 1
Genes candidatos

Sistema	Marcadores	Nombre del gen	Polimorfismo
ESTRÉS OXIDATIVO	NOS3 (rs2070744)	Óxido nítrico sintasa 3	El polimorfismo -786C/T se ubica en la región promotora del gen, fue descrito inicialmente en 1999 por Nakayama et al, quienes encontraron que el alelo mutado, -786C, se asociaba con una marcada reducción en la actividad promotora del gen, $52 \pm 11\%$. Dicho hallazgo sugería un compromiso en la síntesis endotelial de NO y predispondría a espasmo coronario en población japonesa. Estudios posteriores confirmaron que, en homocigotos para el alelo mutado, C/C, se reducía significativamente la actividad promotora del gen y, por ende, los niveles de RNAm de la NOSe (Serrano et al., 2010, p. 71)
			Los polimorfismos de este gen se han asociado a múltiples enfermedades como: disfunción plaquetaria, infarto en el miocardio y presión arterial. Sin embargo el rs4523 ha sido asociado puntualmente con asma bronquial (Zhao et al., 2013, p. 1792)
INFLAMACIÓN	ICAM-1 (rs5498)	Molécula de adhesión intercelular 4	El polimorfismo K469E surge como resultado de la sustitución de lisina por glutamato y tiene un posible valor funcional en la etiología de la arterosclerosis. Estudios previos han revelado que esta variación en el exón 6 (rs5498) está asociada al riesgo de padecer diabetes mielitus, síndrome metabólico, lupus eritematoso sistémico y cánceres (Chou et al., 2015, p. 511).
			El polimorfismo rs2987983 C>T, sugiere afectación en la región promotora del gen ESR2 que es capaz de afectar en el riesgo de cáncer de mama, así como en el desarrollo del cáncer de próstata. En otros estudios dirigidos por Ashworth et al, indicaron que los SNPs del gen ESR2 resultaron altamente asociados con ulceración venosa en la población caucásica británica, con un específico haplotipo ESR2 que aumenta significativamente el incremento de la susceptibilidad a la enfermedad en mujeres y hombres de edad avanzada (Alcazar et al., 2010, p. 130).
	Erβ (rs2987983)	Estrógeno receptor beta	

INFLAMACIÓN	IL6 (rs1800795)	Interleukina 6	El polimorfismo -174G/C es funcionalmente importante ya que influye en la tasa de transcripción del gen y la concentración de plasma de la proteína IL-6 parece ser influenciada por el genotipo G/C. La arterosclerosis y la enfermedad arterial coronaria se han encontrado asociadas con este polimorfismo (Flex et al., 2002, p. 264).
	MCP-1 (rs1024611)	Proteína quimiotáctica de monocitos	-2518 G/A es un polimorfismo ligado a un mayor riesgo de síndrome de ovarios poliquísticos. Este polimorfismo mejora el nivel de expresión de MCP-1 al influir en su actividad transcripcional. Los polimorfismos de MCP-1 se han correlacionado con un mayor riesgo de cáncer de ovario y carcinoma oral de células escamosas (S. Singh et al., 2021, p. 2).
	Toll IV (rs498670)	Receptor tipo Toll IV	El polimorfismo Asp299Gly (+896 A/G) está asociado con la reducción de la arterosclerosis de la arteria carótida y eventos coronarios agudos. También se asocia con niveles más bajos de citocinas proinflamatorias circulantes, como IL-6, fibrinógeno y moléculas de adhesión de células vasculares. La protección contra la inflamación vascular proporcionada por el polimorfismo Asp299Gly suele ser mayor que el impacto perjudicial de las infecciones más frecuentes observadas en personas con estas variantes (Sutherland & Cook, 2005, p. 2).
TROMOFILIA	MTHFR (rs1801133)	Metilentetrahidrofolato reductasa	El polimorfismo C677T implica una mutación puntual, que se produce debido a la conversión de una citosina (C), localizada en el nucleótido 677 del gen que codifica la enzima MTHFR, a una timina (T). Como resultado de esta mutación puntual, se reduce la actividad de MTHFR, lo cual conduce a la disminución en el nivel de metilentetrahidrofolato y al aumento en el nivel plasmático de homocisteína, ya que la homocisteína no se puede convertir en metionina. Además, se ha informado que dicho polimorfismo es un factor de riesgo para hipertensión, enfermedades cardiovasculares, accidente cerebrovascular, defectos del tubo neural, síndrome de Down y cáncer de mama y de endometrio (Bayramoglu et al., 2015, p. 2).
MATRIZ EXTRACELULAR Y ANGIOGENESIS	MMP 9 (rs3918242)	Metaloproteasa de la matriz 9	La metaloproteína-9 de matriz (MMP-9), también conocida como gelatinasa B o colagenasa tipo IV de 92 kDa, juega un papel importante en la patogenia de la hipertensión (Bayramoglu et al., 2015, p. 2) y la remodelación de la pared vascular

MATRIZ EXTRACELULAR Y ANGIOGENESIS	COL1A2 (rs3917)	Colágeno tipo 1 alfa 2	El polimorfismo -/GCTGTCC se identifica recientemente como una inserción/delección (indel) de 7 pares de bases (pb) en la región no codificante del gen COL1A2. Se ha demostrado que está asociado con la susceptibilidad al carcinoma hepatocelular (Jin et al., 2013, p. 960).
	FOXC2 (rs34221221)	Forkhead box C2	El polimorfismo -512. C/T del gen FoxC2 está fuertemente asociado con el síndrome de linfedema distiquiasis (LD), donde la mayoría de los pacientes desarrollan venas varicosas. También está implicado en la patogénesis del reflujo de la vena safena y la vena profunda (Surendran et al., 2014, p. 2). También se conoce que el gen Foxc2 juega un papel fundamental en la vasculatura linfática. Por otro lado las mutaciones en este gen son responsables de linfedema, caracterizado por la obstrucción del drenaje linfático de las extremidades y el crecimiento de un juego extra de pestañas (Kume, 2008, p. 225).
EQUILIBRIO HEMODINÁMICO	ECA (rs4343)	Enzima convertidora de angiotensina	El polimorfismo Indel 288 pb se caracteriza por la presencia (inserción, I) o ausencia (delección, D) de una secuencia de ADN de 288 pb en el intrón 16 del gen. Esta secuencia de inserción/delección se ha asociado con muchas enfermedades, particularmente del sistema cardiovascular. Los informes de dichas asociaciones incluyen riesgo de infarto de miocardio y enfermedad cardiovascular, accidente cerebrovascular isquémico, efectos sobre la respuesta del músculo humano al entrenamiento de fuerza e hipertensión en sujetos con grados leves a moderados de apnea del sueño (Koyama et al., 2008, p. 2). La exposición crónica a niveles altos de ECA circulante y tisular también puede provocar engrosamiento de la pared vascular y aterosclerosis. Por lo tanto, aquellos que portan un polimorfismo genético susceptible de ECA pueden experimentar vasoconstricción y vaso relajación crónicamente desequilibradas. Los tonos vasculares desequilibrados aumentan posteriormente la rigidez arterial y, en última instancia, los predisponen a la enfermedad arterial de las extremidades inferiores (LEAD) u otras enfermedades vasculares (Han et al., 2017, p. 231).

Tabla 2*Caracterización sociodemográfica y comportamental de la población de Cristianía y Jardín rural-urbano*

Variable	Categoría	Población					
		Cristianía (141)		Jardín R-U (455)		Población total (596)	
		n	%	n	%	n	%
Sexo	Masculino	33	23,4	136	29,9	169	28,4
	Femenino	108	76,6	319	70,1	427	71,6
Grupos de edad según la mediana	<46.95 años	73	51,8	174	38,2	247	41,4
	>=46.95 años	68	48,2	281	61,8	349	58,6
Escolaridad	Primaria	74	71,2	253	58,7	327	61,1
	Secundaria	26	25	147	34,1	173	32,3
	Técnica,						
	Universidad y Postgrado	4	3,8	31	7,2	35	6,5
Horas de pie	0-4	23	16,3	251	55,3	274	46,1
	5-6	17	12,1	84	18,5	101	17,0
	7-8	35	24,8	65	14,3	100	16,8
	>8	66	46,8	54	11,9	120	20,2
Horas sentado	0-3	90	64,3	218	48	308	51,9
	4-6	33	23,6	94	20,7	127	21,4
	>6	17	12,1	142	31,3	159	26,8
Paridad	Nulíparas y hombres	62	44	204	44,8	266	44,6
	1-2	20	14,2	110	24,2	130	21,8
	3-4	22	15,6	82	18	104	17,4
	>4	37	26,2	59	13	96	16,1
Tabaquismo	No	115	81,6	388	89,8	504	87,8
	Si	26	18,4	44	10,2	70	12,2
Antecedentes familiares	No	101	74,3	196	44,1	297	51,2
	Si	35	25,7	248	55,9	283	48,8

Tabla 3*Caracterización antropométrica de la población de Cristianía y Jardín rural-urbano*

Variable	Categoría	Población					
		Cristianía (141)		Jardín R-U (455)		Población total (596)	
		n	%	n	%	n	%
Índice de Masa Corporal (IMC-OMS)	Delgados	NA	NA	8	2,0	8	1,4
	Normal	66	48,9	163	35,7	229	38,9
	Sobrepeso	59	43,7	180	39,6	239	40,6
	Obesidad	10	7,4	103	22,7	113	19,2
Índice de Cintura Cadera (ICC-IDF)	Normal	78	56,5	219	48,2	297	50,2
	Aumento	60	43,5	235	51,8	295	49,8
Índice de Obesidad abdominal IDF	Normal	81	58,3	190	41,8	271	45,6
	Obesidad abdominal	58	41,7	265	58,2	323	54,4
Muslo máximo	<52,86	113	81,3	184	40,4	297	50,0
	>52,87	26	18,7	271	59,6	297	50,0
Pantorrilla mínima	<21,35	93	66,9	209	45,9	302	50,8
	>21,36	46	33,1	246	54,1	292	49,2
Pantorrilla máxima	<35,47	105	75,5	192	42,2	297	50,0
	>35,48	34	24,5	263	57,8	297	50,0
Altura pierna	<84,51	108	78,3	188	41,4	296	50,0
	>84,52	30	21,7	266	58,6	296	50,0
Pliegue de muslo	<19,37	97	70,8	199	43,7	296	50,0
	>19,38	40	29,2	256	56,3	296	50,0

Tabla 4

Clasificación clínica de los Desórdenes Venosos Crónicos en la población de Cristianía y Jardín rural-urbano

Variable	Categoría	Población					
		Cristianía (141)		Jardín R-U (455)		Población total (596)	
		n	%	n	%	n	%
Sanos (C ₀)	Negativo	52	36,9	98	21,5	150	25,3
	Positivo	89	63,1	354	77,8	443	74,7
Telangiectasias(C ₁)	Negativo	100	70,9	290	63,7	390	65,8
	Positivo	41	29,1	162	35,6	203	34,2
Varices (C ₂)	Negativo	93	66	300	65,9	393	66,3
	Positivo	48	34	152	33,4	200	33,7
Insuficiencia venosa (C ₃₋₆)	Negativo	141	100	412	90,5	553	93,3
	Positivo	NA	NA	40	8,8	40	6,7

Tabla 5

Análisis de asociación mediante prueba de Chi ², de la clasificación Clínica de los Desórdenes Venosos Crónicos en función de factores de riesgo de la población de Cristianía y Jardín rural-urbano

Variable	Categoría	Varices (C ₂)	Insuficiencia venosa (C ₃₋₆)
		Población total-596 (P)	
CHI ² (p)			
Población	Cristianía	0,008 (0,928)	13,380 (0,000)
	Jardín		
SEXO	Masculino	0,148 (0,700)	0,047 (0,828)
	Femenino		
Grupos de edad según la mediana	<46.95 años	18,339 (0,000)	3,535 (0,060)
	>=46.95 años		
Escolaridad	Primaria	3,841 (0,147)	0,490 (0,783)
	Secundaria		
	Técnica, Universidad y Postgrado		
Horas de pie	0-4	0,581 (0,901)	6,023 (0,110)
	5-6		
	7-8		
	>8		
Horas sentado	0-3	6,911 (0,032)	1,553 (0,460)
	4-6		
	>6		
Paridad	Nulíparas y hombres	4,548 (0,208)	1,178 (0,758)
	1-2		
	3-4		
	>4		
Tabaquismo	No	11,330 (0,001)	5,688 (0,017)
	Si		
Antecedentes familiares	No	0,220 (0,639)	1,650 (0,199)
	Si		

Índice de Masa Corporal (IMC-OMS)	Delgados		
	Normal	1,054 (0,788)	5,443 (0,142)
	Obesidad		
	Sobre peso		
Índice de Cintura Cadera (ICC-IDF)	Normal	<i>11,980 (0,001)</i>	0,780 (0,377)
	Aumento		
Índice de Obesidad abdominal IDF	Normal	0,551 (0,458)	3,082 (0,079)
	Aumento		
Muslo máximo	52,86	2,833 (0,092)	5,205 (0,023)
	52,87		
Pantorrilla mínima	21,35	0,119 (0,730)	0,183 (0,669)
	21,36		
Pantorrilla máxima	35,47	0,336 (0,562)	0,944 (0,331)
	35,48		
Altura pierna	84,51	0,143 (0,705)	0,988 (0,320)
	84,52		
Pliegue de muslo	19,37	3,796 (0,051)	0,415 (0,520)
	19,38		

Nota: Los valores en cursiva son aquellos $p < 0,005$

Tabla 6

Análisis de asociación multivariado entre factores de riesgo asociados y clasificación clínica de los Desórdenes venosos crónicos

DIAGNOSTICO CLÍNICO	VARIABLE	GRUPO DE	GRUPO DE	X ²	P	OR	IC 95%	
Grupo Varices (C ₂)	Grupos de edad según la mediana	<46,95 años	>=46,95 años	8,015	0,005	1,792	1,197	2,683
			4-6	2,617	0,106	0,698	0,451	1,079
	Horas sentado	0-3	>6	8,639	,003	2,185	1,298	3,681
			Tabaquismo	No	Si	8,639	,003	2,185
Grupo Insuficiencia venosa (C ₃₋₆)	Índice cintura cadera	Normal	Obesidad central	3,958	,047	1,484	1,006	2,190
			Muslo máximo	<52,86	>52,87	0,335	,563	1,232

		INFLAMACIÓN												
	Erb (rs2987983)	Estrógeno receptor beta	3860	A	567 (0.67)	180 (0.66)	747 (0.67)	A/A	192 (0.45)	56 (0.41)	248 (0.44)	0.58	0.25	0.92
							A/G	183 (0.43)	68 (0.5)	251 (0.45)				
				G	281 (0.33)	92 (0.34)	373 (0.33)	G/G	49 (0.12)	12 (0.09)	61 (0.11)			
							NA	31 (-)	5 (-)	36 (-)				
	IL6 (rs1800795)	Interleukina 6	-174G/C	G	614 (0.74)	267 (0.97)	881 (0.8)	C/C	26 (0.06)	(-)	26 (0.05)	0.9	1	0.28
							G/C	160 (0.39)	7 (0.05)	167 (0.3)				
				C	212 (0.26)	7 (0.03)	219 (0.2)	G/G	227 (0.55)	130 (0.95)	357 (0.65)			
							NA	42 (-)	4 (-)	46 (-)				
	MCP-1 (rs1024611)	Proteína quimiotáctica de monocitos	(-2518 G/A)	A	464 (0.55)	56 (0.2)	594 (0.53)	A/A	128 (0.3)	7 (0.05)	135 (0.24)	1	0.44	0.02 2
							A/G	208 (0.5)	42 (0.31)	250 (0.45)				
				G	376 (0.45)	218 (0.8)	520 (0.47)	G/G	84 (0.2)	88 (0.64)	172 (0.31)			
							NA	35 (-)	4 (-)	39 (-)				
	Toll IV (rs498670)	Receptor tipo Toll IV	Asp299Gly (+896 A/G)	A	423 (0.51)	95 (0.35)	584 (0.53)	A/A	114 (0.28)	21 (0.15)	135 (0.25)	0.24	0.091	0.02 6
							A/G	195 (0.47)	53 (0.39)	248 (0.45)				
				G	405 (0.41)	179 (0.65)	518 (0.47)	G/G	105 (0.25)	63 (0.46)	168 (0.3)			
							NA	41 (-)	4 (-)	45 (-)				
	MTHFR (rs1801133)	Metilentetrahidrofolato reductasa	C677/T	T	454 (0.52)	151 (0.77)	605 (0.57)	C/C	99 (0.23)	6 (0.06)	105 (0.2)	0.85	0.58	0.25
							T/C	214 (0.49)	33 (0.34)	247 (0.47)				
				C	412 (0.48)	45 (0.23)	457 (0.43)	T/T	120 (0.28)	59 (0.6)	179 (0.34)			
							NA	22 (-)	43 (-)	65 (-)				

TROMOFILIA

MATRIZ EXTRACELULAR Y ANGIOGENESIS																
EQUILIBRIO HEMODINÁMICO ECA (rs4343)	Enzima convertidora de angiotensina Indel (288 bp)	I	433	247	680	D/D	123	(-)	123	0.85	0.36	0.00				
			(0.48)	(0.89)	(0.58)		(0.27)		(0.21)							
			D	469	29	498	I/I	105	109	214						
				(0.52)	(0.11)	(0.42)		(0.23)	(0.79)	(0.36)						
			NA	4 8-	3 (-)	7(-)										
			MMP 9 (rs3918242)	Metaloproteasa de la matriz 9 C1562T	C	747	267	1014	C/C	345	133	478	0.24	1	0.39	
						(0.93)	(1)	(0.95)		(0.86)	(0.99)	(0.89)				
						T	57	1 (0)	58	C/T	57	1	58			
							(0.07)		(0.05)		(0.14)	(0.01)	(0.11)			
						NA	53 (-)	7 (-)	60 (-)							
COL1A2 (rs3917)	Colágeno tipo 1 alfa 2 -/ GCTGTCC	I				584	267	851	D/D	32	1	33	0.068	0.037	0.82	
						(0.69)	(0.98)	(0.76)		(0.08)	(0.01)	(0.06)				
						D	262	5	267	I/I	193	132	325			
							(0.31)	(0.02)	(0.24)		(0.46)	(0.97)	(0.58)			
						NA	32 (-)	5 (-)	37 (-)							
			FOXC2 (rs34221221)	Forkhead box C2 -512C.T	C	468	200	668	C/C	136	72	208	0.2	0.83	0.11	
						(0.55)	(0.73)	(0.6)		(0.32)	(0.53)	(0.37)				
						T	380	74	454 (0.4)	T/T	92	9	101			
							(0.45)	(0.27)			(0.22)	(0.7)	(0.18)			
						NA	31 (-)	4 (-)	35 (-)							
EQUILIBRIO HEMODINÁMICO ECA (rs4343)	Enzima convertidora de angiotensina Indel (288 bp)	I				433	247	680	D/D	123	(-)	123	0.85	0.36	0.00	
						(0.48)	(0.89)	(0.58)		(0.27)		(0.21)			31	
						D	469	29	498	I/I	105	109	214			
							(0.52)	(0.11)	(0.42)		(0.23)	(0.79)	(0.36)			
						NA	4 8-	3 (-)	7(-)							

Nota: Los alelos señalados en rojo son aquellos de menor frecuencia. Los valores de H-W señalados en rojo son aquellos que están por fuera del equilibrio

Tabla 8*Estimativos poblacionales de heterocigosidad a partir de la prueba de la F*

LOCUS	FIST
ECA-INDEL	0,2861
MTHFR-HinfI	0,0996
TXA2R-rs452	-
MMP 9-rs391	0,0407
ICAM-1-	0,0252
COL1A2- rs3	0,2017
Erb- rs2987	-0,0023
FOXC2 -rs34	0,0608
IL6 -rs1800	0,1033
MCP-1 -rs10	0,2092
NOS3- rs207	0,2056
Toll IV- rs	0,0499
Todos	0,1273

Tabla 9

Análisis de asociaciones por clasificación C₂ en la población Total (Grupos de edad según la mediana, Horas sentado, Tabaquismo e Índice Cintura Cadera)

Marcadores	Modelo	Genotipo	Sanos	Afectados	OR (95% CI)	P-value
ICAM-1	Codominante	A/A	109 (31.4%)	50 (28.1%)	1.00	0.1
		G/A	173 (49.9%)	83 (46.6%)	1.17 (0.75-1.82)	
		G/G	65 (18.7%)	45 (25.3%)	1.76 (1.04-3.01)	
	Recesivo	A/A-G/A	282 (81.3%)	133 (74.7%)	1.00	0.042
		G/G	65 (18.7%)	45 (25.3%)	1.60 (1.02-2.52)	

Tabla 10*Análisis de asociaciones por clasificación (C₃₋₆) en la población Total (Muslo máximo)*

Marcadores	Modelo	Genotipo	Sanos	Afectados	OR (95% CI)	P-value
ECA	Codominante	I/I	199 (38.2%)	7 (18.4%)	1.00	0.089
		I/D	220 (42.2%)	19 (50%)	2.13 (0.87-5.25)	
		D/D	102 (19.6%)	12 (31.6%)	2.79 (1.04-7.48)	
N OS3	Codominante	T/T	275 (56.7%)	12 (33.3%)	1.00	0.0034
		C/T	160 (33%)	23 (63.9%)	2.85 (1.37-5.96)	
		C/C	50 (10.3%)	1 (2.8%)	0.41 (0.05-3.25)	
	Dominante	T/T	275 (56.7%)	12 (33.3%)	1.00	
C/T-C/C		210 (43.3%)	24 (66.7%)	2.29 (1.10-4.73)		

Referencias

- Alcaldía Municipal de Jardín, Antioquia. (2020). *Plan de desarrollo Por Amor a Jardín—Bienestar para Todos 2020—2023*. <http://www.eljardin-antioquia.gov.co/alcaldia/plan-de-desarrollo-por-amor-a-jardin-bienestar-para>
- Alcazar, L. P., Arakaki, P. A., Godoy-Santos, A., & Santos, M. (2010). Estrogen Receptor Polymorphism and Its Relationship to Pathological Process. *The American Journal of the Medical Sciences*, *340*(2), 128-132. <https://doi.org/10.1097/MAJ.0b013e3181d4eb5d>
- Almeida Filho, N. de, Castiel, L. D., & Ayres, J. R. (2009). Riesgo: Concepto básico de la epidemiología. *Salud Colectiva*, *5*, 323-344. <https://doi.org/10.1590/S1851-82652009000300003>
- Asociación colombiana de endocrinología. (2006). *Consenso colombiano de síndrome metabólico*. Asociación Colombiana de Endocrinología.
- Balzarini, M., Bruno, C., Córdoba, M., & Teich, I. (2015). *Herramientas en el Análisis Estadístico Multivariado*. Facultad de Ciencias Agropecuarias, Universidad Nacional de Córdoba.
- Başar, Y., Salmayenli, N., Aksoy, M., Seçkin, Ş., Aydın, M., & Özkök, E. (2007). ACE Gene Polymorphism in Peripheral Vascular Disease. *Hormone and Metabolic Research*, *39*(7), 534-537. <https://doi.org/10.1055/s-2007-982529>
- Bayramoglu, A., Urhan Kucuk, M., Guler, H. I., Abaci, O., Kucukkaya, Y., & Colak, E. (2015). Is there any genetic predisposition of MMP-9 gene C1562T and MTHFR gene C677T polymorphisms with essential hypertension? *Cytotechnology*, *67*(1), 115-122. <https://doi.org/10.1007/s10616-013-9665-0>

- Beebe-Dimmer, J. L., Pfeifer, J. R., Engle, J. S., & Schottenfeld, D. (2005). The Epidemiology of Chronic Venous Insufficiency and Varicose Veins. *Annals of Epidemiology*, *15*(3), 175-184. <https://doi.org/10.1016/j.annepidem.2004.05.015>
- Beidler, S. K., Douillet, C. D., Berndt, D. F., Keagy, B. A., Rich, P. B., & Marston, W. A. (2008). Multiplexed analysis of matrix metalloproteinases in leg ulcer tissue of patients with chronic venous insufficiency before and after compression therapy. *Wound Repair and Regeneration: Official Publication of the Wound Healing Society [and] the European Tissue Repair Society*, *16*(5), 642-648. <https://doi.org/10.1111/j.1524-475X.2008.00415.x>
- Bharath, V., Kahn, S. R., & Lazo-Langner, A. (2014). Genetic polymorphisms of vein wall remodeling in chronic venous disease: A narrative and systematic review. *Blood*, *124*(8), 1242-1250. <https://doi.org/10.1182/blood-2014-03-558478>
- Boisseau, M. R. (2007). Recent findings in the pathogenesis of venous wall degradation. *Servier - Phlebology*, *14*(2), 59-68.
- Brand, F. N., Dannenberg, A. L., Abbott, R. D., & Kannel, W. B. (1988). The Epidemiology of Varicose Veins: The Framingham Study. *American Journal of Preventive Medicine*, *4*(2), 96-101. [https://doi.org/10.1016/S0749-3797\(18\)31203-0](https://doi.org/10.1016/S0749-3797(18)31203-0)
- Carpentier, P. H., Maricq, H. R., Biro, C., Ponçot-Makinen, C. O., & Franco, A. (2004). Prevalence, risk factors, and clinical patterns of chronic venous disorders of lower limbs: A population-based study in France. *Journal of Vascular Surgery*, *40*(4), 650-659. <https://doi.org/10.1016/j.jvs.2004.07.025>
- Casas, J. P., Cavalleri, G. L., Bautista, L. E., Smeeth, L., Humphries, S. E., & Hingorani, A. D. (2006). Endothelial Nitric Oxide Synthase Gene Polymorphisms and Cardiovascular Disease: A HuGE Review. *American Journal of Epidemiology*, *164*(10), 921-935. <https://doi.org/10.1093/aje/kwj302>

- Celentano, D., & Szklo, M. (2019). *Gordis. Epidemiología*. Elsevier Health Sciences.
- Chou, C.-H., Ueng, K.-C., Liu, Y.-F., Wu, C.-H., Yang, S.-F., & Wang, P.-H. (2015). Impact of Intercellular Adhesion Molecule-1 Genetic Polymorphisms on Coronary Artery Disease Susceptibility in Taiwanese Subjects. *International Journal of Medical Sciences*, 12(6), 510-516. <https://doi.org/10.7150/ijms.12097>
- Clarke, H., Smith, S. R., Vasdekis, S. N., Hobbs, J. T., & Nicolaides, A. N. (1989). Role of venous elasticity in the development of varicose veins. *The British Journal of Surgery*, 76(6), 577-580. <https://doi.org/10.1002/bjs.1800760617>
- Criqui, M. H., Jamosmos, M., Fronck, A., Denenberg, J. O., Langer, R. D., Bergan, J., & Golomb, B. A. (2003). Chronic Venous Disease in an Ethnically Diverse Population: The San Diego Population Study. *American Journal of Epidemiology*, 158(5), 448-456. <https://doi.org/10.1093/aje/kwg166>
- Davies, A. H. (2019). The seriousness of chronic venous disease: A review of real-world evidence. *Advances in therapy*, 36(1), 5-12.
- Deatrick, K. B., Obi, A., Luke, C. E., Elflin, M. A., Sood, V., Upchurch, G. R., Jaffer, F., Wakefield, T. W., & Henke, P. K. (2013). Matrix metalloproteinase-9 deletion is associated with decreased mid-term vein wall fibrosis in experimental stasis DVT. *Thrombosis research*, 132(3), 360-366. <https://doi.org/10.1016/j.thromres.2013.06.027>
- Duque, J., & Buitrago, J. (2019). *Epidemiología de los desórdenes venosos crónicos*. Universidad Tecnológica de Pereira. <http://surl.li/hrocw>
- Dzieciuchowicz, Ł., Krasieński, Z., Motowidło, K., & Gabriel, M. (2011). The aetiology and influence of age and gender on the development of advanced chronic venous insufficiency in the population of patients of semi-urban county outpatient vascular clinic in Poland. *Phlebology*, 26(2), 56-61. <https://doi.org/10.1258/phleb.2010.009079>

- Eberhardt, R., & Raffetto, J. (2014). Chronic Venous Insufficiency. *Circulation*, *130*(4), 333-346.
<https://doi.org/10.1161/CIRCULATIONAHA.113.006898>
- Eklöf, B., Rutherford, R. B., Bergan, J. J., Carpentier, P. H., Gloviczki, P., Kistner, R. L., Meissner, M. H., Moneta, G. L., Myers, K., Padberg, F. T., Perrin, M., Ruckley, C. V., Smith, P. C., & Wakefield, T. W. (2004). Revision of the CEAP classification for chronic venous disorders: Consensus statement. *Journal of Vascular Surgery*, *40*(6), 1248-1252.
<https://doi.org/10.1016/j.jvs.2004.09.027>
- Evans, C. J., Fowkes, F. G., Ruckley, C. V., & Lee, A. J. (1999). Prevalence of varicose veins and chronic venous insufficiency in men and women in the general population: Edinburgh Vein Study. *Journal of Epidemiology and Community Health*, *53*(3), 149-153.
<https://doi.org/10.1136/jech.53.3.149>
- Fajardo-Gutiérrez, A. (2017). Medición en epidemiología: Prevalencia, incidencia, riesgo, medidas de impacto. *Revista alergia México*, *64*(1), 109-120.
<https://doi.org/10.29262/ram.v64i1.252>
- Flex, A., Gaetani, E., Pola, R., Santoliquido, A., Aloï, F., Papaleo, P., Dal Lago, A., Pola, E., Serricchio, M., Tondi, P., & Pola, P. (2002). The -174 G/C Polymorphism of the Interleukin-6 Gene Promoter is Associated with Peripheral Artery Occlusive Disease. *European Journal of Vascular and Endovascular Surgery*, *24*(3), 264-268.
<https://doi.org/10.1053/ejvs.2002.1711>
- Freire, I. V., Machado, M., Ribeiro, Í. J., Hackney, A. C., Barbosa, A. A., & Pereira, R. (2015). The D allele of angiotensin-converting enzyme gene is associated with greater hemodynamic response to resistance exercises. *Journal of the Renin-Angiotensin-Aldosterone System*, *16*(4), 1251-1259. <https://doi.org/10.1177/1470320314540733>

- García Pineda, A. F. (2015). *Un estudio bioantropológico de los desórdenes venosos crónicos y sus factores de riesgo en el suroeste de Antioquia: Población urbana de Jardín y resguardo indígena de Karmata Rúa (Cristianía)* [MasterThesis, Universidad de Antioquia]. <https://bibliotecadigital.udea.edu.co/handle/10495/3814>
- García-Pineda, A. F., Duque-Botero, J., Cardona-Arias, J. A., Naranjo-González, C. A., Rúa-Molina, D. C., Montoya-Granda, E. A., Giraldo-Méndez, D. P., Bedoya-Berrío, G. de J., Rosique-Gracia, J., García-Pineda, A. F., Duque-Botero, J., Cardona-Arias, J. A., Naranjo-González, C. A., Rúa-Molina, D. C., Montoya-Granda, E. A., Giraldo-Méndez, D. P., Bedoya-Berrío, G. de J., & Rosique-Gracia, J. (2019). Epidemiología de los desórdenes venosos crónicos y factores asociados en amerindios nativos embera-chamí, Antioquia. *Revista Facultad Nacional de Salud Pública*, 37(2), 75-88. <https://doi.org/10.17533/udea.rfnsp.v37n2a09>
- Garnier-Géré, P., & Chikhi, L. (2013). Population Subdivision, Hardy–Weinberg Equilibrium and the Wahlund Effect. En *ELS*. John Wiley & Sons, Ltd. <https://doi.org/10.1002/9780470015902.a0005446.pub3>
- Gobernación de Antioquia. (2014). *Pueblos indígenas de Antioquia: Contexto sociodemográfico*. <https://www.dssa.gov.co/index.php/descargas/1264-pueblos-indigenas-de-antioquia-contexto-sociodemografico>
- Gómez, C., Jiménez, H., & Ulloa, J. H. (2012). Nomenclatura de las venas de los miembros inferiores y términos en flebología: Los consensos internacionales. *Revista Colombiana de Cirugía*, 27(2), Article 2.
- Gómez-Medialdea, R. (2003). Obesidad e implicaciones venosas (patología venosa). *Angiología*, 55(2), 120-122. [https://doi.org/10.1016/S0003-3170\(03\)79311-0](https://doi.org/10.1016/S0003-3170(03)79311-0)

- Gourgou, S., Dedieu, F., & Sancho-Garnier, H. (2002). Lower Limb Venous Insufficiency and Tobacco Smoking: A Case-Control Study. *American Journal of Epidemiology*, 155(11), 1007-1015. <https://doi.org/10.1093/aje/155.11.1007>
- Grzela, T., & Bialoszewska, A. (2010). Genetic risk factors of chronic venous leg ulceration: Can molecular screening aid in the prevention of chronic venous insufficiency complications? *Molecular Medicine Reports*, 3(2), 205-211. https://doi.org/10.3892/mmr_00000241
- Han, C., Han, X.-K., Liu, F.-C., & Huang, J.-F. (2017). Ethnic differences in the association between angiotensin-converting enzyme gene insertion/deletion polymorphism and peripheral vascular disease: A meta-analysis. *Chronic Diseases and Translational Medicine*, 3(4), 230-241. <https://doi.org/10.1016/j.cdtm.2017.07.002>
- Hollingsworth, S. J., Powell, G. I., Barker, S. G. E., & Cooper, D. G. (2004). Primary varicose veins: Altered transcription of VEGF and its receptors (KDR, flt-1, soluble flt-1) with sapheno-femoral junction incompetence. *European Journal of Vascular and Endovascular Surgery: The Official Journal of the European Society for Vascular Surgery*, 27(3), 259-268. <https://doi.org/10.1016/j.ejvs.2003.12.015>
- Jawien, A., Grzela, T., & Ochwat, A. (2003). Prevalence of chronic venous insufficiency in men and women in Poland: Multicentre cross-sectional study in 40,095 patients. *Phlebology*, 18(3), 110-122. <https://doi.org/10.1258/026835503322381315>
- Jin, Y., Xu, G., Huang, J., Zhou, D., Huang, X., & Shen, L. (2013). Analysis of the Association Between an Insertion/Deletion Polymorphism Within the 3' Untranslated Region of COL1A2 and Chronic Venous Insufficiency. *Annals of Vascular Surgery*, 27(7), 959-963. <https://doi.org/10.1016/j.avsg.2013.04.001>
- Jun, -yi Luo, & Ma, Y.-T. (2014). GW25-e3491 Association of Intercellular Adhesion Molecule-1 Gene Polymorphism with Coronary Heart Disease in Han population in Xinjiang, China.

- Journal of the American College of Cardiology*, 64(16_Supplement), C24-C24.
<https://doi.org/10.1016/j.jacc.2014.06.118>
- Kılıç, İ., Palabıyık, O., Taylan, G., Sipahi, T., & Üstündağ, S. (2022). Ace gene polymorphisms are ineffective on contrast induced nephropathy. *Meta Gene*, 31, 100992.
<https://doi.org/10.1016/j.mgene.2021.100992>
- Kowalewski, R., Małkowski, A., Sobolewski, K., & Gacko, M. (2011). Vascular endothelial growth factor and its receptors in the varicose vein wall. *Acta Angiologica*, 17, 141-149.
- Koyama, R. G., Castro, R. M. R. P. S., Mello, M. T. D., Tufik, S., & Pedrazzoli, M. (2008). Simple Detection of Large InDeLS by DHPLC: The ACE Gene as a Model. *Journal of Biomedicine and Biotechnology*, 2008. <https://doi.org/10.1155/2008/562183>
- Kume, T. (2008). Foxc2 Transcription Factor: A Newly Described Regulator of Angiogenesis. *Trends in Cardiovascular Medicine*, 18(6), 224-228.
<https://doi.org/10.1016/j.tcm.2008.11.003>
- Lee, N. R., Hwang, I. W., Kim, H. J., Kang, Y. D., Park, J. W., & Jin, H. J. (2019). Genetic Association of Angiotensin-Converting Enzyme (ACE) Gene I/D Polymorphism with Preterm Birth in Korean Women: Case-Control Study and Meta-Analysis. *Medicina*, 55(6), 264. <https://doi.org/10.3390/medicina55060264>
- Ligi, D., Mosti, G., Croce, L., Raffetto, J. D., & Mannello, F. (2016). Chronic venous disease – Part I: Inflammatory biomarkers in wound healing. *Biochimica et Biophysica Acta (BBA) - Molecular Basis of Disease*, 1862(10), 1964-1974.
<https://doi.org/10.1016/j.bbadis.2016.07.018>
- López Sullaez, L. C. (2015). Factores de riesgo ocupacional asociados a las várices en extremidades inferiores. *Revista Médica La Paz*, 21(1), 5-14.

- McNamara, D. M., Tam, S. W., Sabolinski, M. L., Tobelmann, P., Janosko, K., Venkitachalam, L., Ofili, E., Yancy, C., Feldman, A. M., Ghali, J. K., Taylor, A. L., Cohn, J. N., & Worcel, M. (2009). Endothelial Nitric Oxide Synthase (NOS3) Polymorphisms in African Americans With Heart Failure: Results From the A-HeFT Trial. *Journal of Cardiac Failure, 15*(3), 191-198. <https://doi.org/10.1016/j.cardfail.2008.10.028>
- Medina, A. M., Zubero, E. E., Jiménez, M. A. A., Barragan, S. A. A., García, C. A. L., Ramos, J. J. G., Gutierrez, J. F. S., & Castillo, Z. G. (2018). NOS3 Polymorphisms and Chronic Kidney Disease. *Brazilian Journal of Nephrology, 40*, 273-277. <https://doi.org/10.1590/2175-8239-JBN-3824>
- Mellor, R. H., Brice, G., Stanton, A. W. B., French, J., Smith, A., Jeffery, S., Levick, J. R., Burnand, K. G., Mortimer, P. S., & Lymphoedema Research Consortium. (2007). Mutations in FOXC2 are strongly associated with primary valve failure in veins of the lower limb. *Circulation, 115*(14), 1912-1920. <https://doi.org/10.1161/CIRCULATIONAHA.106.675348>
- Monsalve, D. C., Pérez Dumlao, J. A., Sanabria Barreto, L. T., & Suarez Bastidas, D. E. (2020). Prevalencia y factores de riesgo de desórdenes venosos crónicos en el personal de salud. Revisión de alcance. 2010 – 2020 [MasterThesis, Universidad del Rosario]. En *Instname:Universidad del Rosario*. <https://repository.urosario.edu.co/>
- Montoya Granda, E. A. (2016). *Patrones de reflujo venoso y factores de riesgo para desórdenes venosos crónicos (DVC) en el suroeste antioqueño*. <https://bibliotecadigital.udea.edu.co/handle/10495/14884>
- Ng, M. Y. M., Andrew, T., Spector, T. D., Jeffery, S., & Lymphoedema Consortium. (2005). Linkage to the FOXC2 region of chromosome 16 for varicose veins in otherwise healthy,

- unselected sibling pairs. *Journal of Medical Genetics*, 42(3), 235-239.
<https://doi.org/10.1136/jmg.2004.024075>
- Ochagavía, A., Baigorri, F., Mesquida, J., Ayuela, J. M., Ferrándiz, A., García, X., Monge, M. I., Mateu, L., Sabatier, C., Clau-Terré, F., Vicho, R., Zapata, L., Maynar, J., & Gil, A. (2014). Monitorización hemodinámica en el paciente crítico. Recomendaciones del Grupo de Trabajo de Cuidados Intensivos Cardiológicos y RCP de la Sociedad Española de Medicina Intensiva, Crítica y Unidades Coronarias. *Medicina Intensiva*, 38(3), 154-169.
<https://doi.org/10.1016/j.medin.2013.10.006>
- OMS. (s. f.). *Enfermedades cardiovasculares*. World Health Organization. Recuperado 30 de abril de 2023, de https://www.who.int/es/health-topics/cardiovascular-diseases#tab=tab_1
- OMS. (1995). *El estado físico: Uso e interpretación de la antropometría : informe de un comité de expertos de la OMS*. Organización Mundial de la Salud.
<https://apps.who.int/iris/handle/10665/42132>
- Paolinelli G, P. (2009). Ultrasonido doppler de extremidades inferiores para el estudio de la insuficiencia venosa. *Revista chilena de radiología*, 15(4), 181-189.
<https://doi.org/10.4067/S0717-93082009000500005>
- Pizano, N. (2009). *Guías Colombianas para el diagnóstico y el manejo de los desórdenes crónicos de las venas*. Bogotá DC: Guadalupe SA.
- Priščáková, P., Minárik, G., & Repiská, V. (2016). Candidate gene studies of diabetic retinopathy in human. *Molecular Biology Reports*, 43(12), 1327-1345. <https://doi.org/10.1007/s11033-016-4075-y>
- Prochaska, J. H., Arnold, N., Falcke, A., Kopp, S., Schulz, A., Buch, G., Moll, S., Panova-Noeva, M., Jünger, C., Eggebrecht, L., Pfeiffer, N., Beutel, M., Binder, H., Grabbe, S., Lackner, K. J., Ten Cate-Hoek, A., Espinola-Klein, C., Münzel, T., & Wild, P. S. (2021). Chronic

- venous insufficiency, cardiovascular disease, and mortality: A population study. *European Heart Journal*, 42(40), 4157-4165. <https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehab495>
- Raffetto, J. D. (2009). Dermal pathology, cellular biology, and inflammation in chronic venous disease. *Thrombosis Research*, 123, S66-S71. [https://doi.org/10.1016/S0049-3848\(09\)70147-1](https://doi.org/10.1016/S0049-3848(09)70147-1)
- Rondón, F., & Barreto, G. (2013). Estructura genética, ancestralidad y su relación con los estudios en salud humana. *Medicas UIS*, 26(1), 37-43.
- Rousset, F. (2008). Genepop'007: A complete reimplementación of the Genepop software for Windows and Linux. *Mol. Ecol. Resources*, 8, 103-106.
- Saito, S., Trovato, M. J., You, R., Lal, B. K., Fasehun, F., Padberg, F. T., Hobson, R. W., Durán, W. N., & Pappas, P. J. (2001). Role of matrix metalloproteinases 1, 2, and 9 and tissue inhibitor of matrix metalloproteinase-1 in chronic venous insufficiency. *Journal of Vascular Surgery*, 34(5), 930-938. <https://doi.org/10.1067/mva.2001.119503>
- Serrano, N. C., Díaz, L. A., Páez, M. C., & Casas, J. P. (2010). Relevancia funcional de los polimorfismos del gen de la enzima óxido nítrico sintasa endotelial. *Revista de la Universidad Industrial de Santander. Salud*, 42(1), 66-77.
- Sharif, M. A., Bayraktutan, U., Arya, N., O'Donnell, M. E., Badger, S. A., Young, I. S., & Soong, C. V. (2009). El tabaquismo afecta a la función endotelial de la vena safena humana en un modelo ex vivo. *Anales de Cirugía Vasculat*, 23(1), 128-133. <https://doi.org/10.1016/j.acvsp.2008.04.032>
- Singh, A. V., Subhashree, L., Milani, P., Gemmati, D., & Zamboni, P. (2010). Interplay of iron metallobiology, metalloproteinases, and FXIII, and role of their gene variants in venous leg ulcer. *The International Journal of Lower Extremity Wounds*, 9(4), 166-179. <https://doi.org/10.1177/1534734610384653>

- Singh, M., Thakur, M., Mishra, M., Yadav, M., Vibhuti, R., Menon, A. M., Nagda, G., Dwivedi, V. P., Dakal, T. C., & Yadav, V. (2021). Gene regulation of intracellular adhesion molecule-1 (ICAM-1): A molecule with multiple functions. *Immunology Letters*, *240*, 123-136. <https://doi.org/10.1016/j.imlet.2021.10.007>
- Singh, S., Anshita, D., & Ravichandiran, V. (2021). MCP-1: Function, regulation, and involvement in disease. *International Immunopharmacology*, *101*, 107598. <https://doi.org/10.1016/j.intimp.2021.107598>
- Solar Ruíz, A. P. (2020). *Estudio etnográfico de las concepciones y prácticas del proceso salud/enfermedad/atención de las enfermedades vasculares periféricas en zona rural del municipio de Jardín, Antioquia* [Pregrado, Universidad de Antioquia]. <https://bibliotecadigital.udea.edu.co/handle/10495/15392>
- Solé, X., Guinó, E., Valls, J., Iniesta, R., & Moreno, V. (2006). SNPSStats: A web tool for the analysis of association studies. *Bioinformatics*, *22*(15), 1928-1929. <https://doi.org/10.1093/bioinformatics/btl268>
- Surendran, S., Girijamma, A., Nair, R., Ramegowda, K. S., Nair, D. H., Thulaseedharan, J. V., Lakkappa, R. B., Kamalapurkar, G., & Kartha, C. C. (2014). Forkhead box C2 Promoter Variant c.-512C>T Is Associated with Increased Susceptibility to Chronic Venous Diseases. *PLOS ONE*, *9*(3), e90682. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0090682>
- Sutherland, A. M., & Cook, D. N. (2005). Polymorphisms of the Toll-Like Receptors and Human Disease. *Clinical Infectious Diseases*, *41*(Supplement_7), S403-S407. <https://doi.org/10.1086/431985>
- Vein Consult Program. (s. f.). *Introduction and Objective*. Recuperado 30 de abril de 2021, de <https://www.veinconsult.com/vein-consult-program/introduction-and-objective/>

- Wallace, H. J., Vandongen, Y. K., & Stacey, M. C. (2006). Tumor necrosis factor-alpha gene polymorphism associated with increased susceptibility to venous leg ulceration. *The Journal of Investigative Dermatology*, 126(4), 921-925. <https://doi.org/10.1038/sj.jid.5700143>
- Weir, B., & Cockerham, C. (1984). Weir BS, Cockerham CC.. Estimating F-Statistics for the Analysis of Population-Structure. *Evolution* 38: 1358-1370. *Evolution*, 38, 1358-1370. <https://doi.org/10.2307/2408641>
- Wlaschek, M., & Scharffetter-Kochanek, K. (2005). Oxidative stress in chronic venous leg ulcers. *Wound Repair and Regeneration*, 13(5), 452-461. <https://doi.org/10.1111/j.1067-1927.2005.00065.x>
- Wright, S. (1951). The genetical structure of populations. *Annals of Eugenics*, 15(4), 323-354. <https://doi.org/10.1111/j.1469-1809.1949.tb02451.x>
- Xu, H., Zhao, Y., Zhang, X., Zhu, T., & Fu, W. (2011). Polymorphisms in MMP-9 and TIMP-2 in Chinese patients with varicose veins. *The Journal of Surgical Research*, 168(1), e143-148. <https://doi.org/10.1016/j.jss.2010.11.002>
- Youn, Y. J., & Lee, J. (2019). Chronic venous insufficiency and varicose veins of the lower extremities. *The Korean Journal of Internal Medicine*, 34(2), 269-283. <https://doi.org/10.3904/kjim.2018.230>
- Zhao, J., Zheng, L., Fei, Q., Fu, Y., Weng, Y., Wu, H., Li, H., Jun, Q., Shao, J., & Xu, Y. (2013). Association of thromboxane A2 receptor gene polymorphisms with cerebral infarction in a Chinese population. *Neurological Sciences*, 34(10), 1791-1796. <https://doi.org/10.1007/s10072-013-1340-x>