



# **UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE MÉXICO**

---

**DIVISIÓN DE ESTUDIOS DE POSTGRADO**

**FACULTAD DE MEDICINA**

**INSTITUTO NACIONAL DE CARDIOLOGÍA “DR. IGNACIO CHÁVEZ”**

**“VARIABILIDAD DE LA FRECUENCIA CARDIACA EN PACIENTES CON SINCOPE  
VASOVAGAL ANALIZADA DE ACUERDO CON LOS POLIMORFISMOS DEL  
RECEPTOR BETA-1 Arg389Gly”**

**TESIS DE POSGRADO PARA OBTENER EL TÍTULO DE  
ESPECIALISTA EN CARDIOLOGÍA**

**PRESENTA:**

**DRA. VIRIDIANA FOGLIO TAPIA**

**DIRECTOR DE ENSEÑANZA**

**DR. JOSE FERNANDO GUADALAJARA BOO**

**ASESOR**

**DR. MANLIO FABIO MARQUEZ MURILLO**



**MEXICO. DISTRITO FEDERAL. AGOSTO DEL 2008**



Universidad Nacional  
Autónoma de México



**UNAM – Dirección General de Bibliotecas**  
**Tesis Digitales**  
**Restricciones de uso**

**DERECHOS RESERVADOS ©**  
**PROHIBIDA SU REPRODUCCIÓN TOTAL O PARCIAL**

Todo el material contenido en esta tesis esta protegido por la Ley Federal del Derecho de Autor (LFDA) de los Estados Unidos Mexicanos (México).

El uso de imágenes, fragmentos de videos, y demás material que sea objeto de protección de los derechos de autor, será exclusivamente para fines educativos e informativos y deberá citar la fuente donde la obtuvo mencionando el autor o autores. Cualquier uso distinto como el lucro, reproducción, edición o modificación, será perseguido y sancionado por el respectivo titular de los Derechos de Autor.

# AGRADECIMIENTO

A mis hermanas (Laura y Gaby) por estar conmigo en todo momento, y nunca dejar de creer en mi.

A mi mamá por ser una grandiosa mujer, que me enseñó a pararme sola

A mi papá por su amor eterno.

To my foster parents (Sally & Dennis) who always said I could

A mis amigas (Alicia, Ivette y Maribel) por aguantarme.

Al Dr. Márquez por su asesoría en este proyecto.

## INDICE

1. INTRODUCCION	4
2. ANTECEDENTES	6
3. JUSTIFICACIÓN	13
4. OBJETIVOS	14
5. DISEÑO DEL ESTUDIO	14
6. MATERIAL Y METODOS	14
6.1. Criterios de Inclusión	16
6.2. Criterios de Exclusión	16
6.3. Prueba de Inclinación	17
6.4. Monitoreo Fisiológico	18
6.5. Definiciones Operacionales	19
7. RESULTADOS	20
8. DISCUSION	22
9. LIMITACIONES	25
10. CONCLUSIONES	25
11. ANEXOS	26
12. BIBLIOGRAFIA	30

## 1. INTRODUCCION

El síncope vasovagal (SVV) es un problema clínico común que afecta a individuos de todas las edades. Aproximadamente un tercio de la población ha tenido o puede llegar a tener cuando menos un episodio sincopal durante la vida. Más del 80 % de los eventos sincopales son de origen vasovagal.

El SVV se caracteriza por una pérdida súbita y temporal de la conciencia y usualmente ocurre ante una disminución de la presión arterial que puede o no acompañarse de bradicardia, causa una interrupción en el aporte de oxígeno del cerebro. Cuando una persona se expone a cierto tipo de estímulos (p.e. estar en ortostatismo durante un largo tiempo, la visión de la sangre, un dolor intenso, la micción), un reflejo anormal controlado por el centro vasomotor en el tallo cerebral se desencadena. Este centro, que es el encargado de mantener estable la presión arterial mediante la contracción de los vasos sanguíneos, paradójicamente envía señales que dilatan los vasos sanguíneos en las piernas, lo que causa un secuestro volumétrico y el síncope. Una vez que el individuo cae al suelo, la gravedad deja de ejercer su efecto sobre la columna sanguínea alejándola del cerebro, y la conciencia se recupera.

Los factores psicológicos juegan un papel muy importante en el desarrollo del SVV, de tal manera que a este también se le ha llamado “desmayo emocional”.

Aunque los mecanismos fisiopatológicos responsables del SVV no han sido esclarecidos, no hay duda de que el Sistema Nervioso Autónomo a través de un control anormal de la circulación, juega un papel primordial en su génesis. Un mejor conocimiento de la fisiopatología de este padecimiento permitiría

seleccionar el tratamiento con bases racionales y ayudar a optimizar los recursos actualmente disponibles para su diagnóstico.

En las últimas dos décadas se ha observado una relación importante entre Sistema Nervioso Autónomo y mortalidad cardiovascular (incluyendo muerte súbita de origen cardiológico). Evidencia experimental en busca de una asociación entre la predisposición para una arritmia letal y signos de un aumento de la actividad simpática y/o disminución de la actividad parasimpática, ha empujado al desarrollo de marcadores cuantitativos de actividad autonómica. La variabilidad de la frecuencia cardíaca representa uno de los marcadores más prometedores de dicha actividad (1).

La muerte súbita cardíaca (MSC) de origen arrítmico es responsable del 50 % de las muertes en los enfermos cardíacas (2). En los países desarrollados y en los que se encuentran en vías de desarrollo, la mayoría de las muertes súbitas cardíacas son debidas a taquiarritmias ventriculares, principalmente en presencia de una enfermedad arterial coronaria (3). Algunos estudios sugieren que la incidencia de MSC se aproxima a la incidencia de la enfermedad arterial coronaria. Sin embargo, otros estudios sugieren que la epidemiología en estos países en vías de desarrollo parece estar más estrechamente relacionada con causas no coronarias de insuficiencia cardíaca (p.e. Cardiopatía Hipertensiva) (4). Cualquiera que sea la causa, esta claro que la expectativa de vida de la población va en aumento, y en forma paralela la incidencia de las enfermedades cardiovasculares y de la MSC también lo hacen.

La evidencia acumulada derivada de estudios experimentales y clínicos apoya el papel tan importante que juega el Sistema Nervioso Autónomo en la

génesis de la taquicardia ventricular y de la fibrilación ventricular. Así, hay una estrecha asociación entre una actividad simpática aumentada o una actividad vagal reducida, o ambas, y una mayor propensión para la fibrilación ventricular durante la isquemia miocárdica (5). Las condiciones predisponentes dejan a los pacientes en riesgo para la MSC, y el gatillo del evento puede ser un desequilibrio de los sistemas simpático y parasimpático (6).

En el SVV y en la MSC, con frecuencia existe una historia familiar positiva, en donde varios otros miembros de la familia también han sido afectados (7,8,9).

## 1. ANTECEDENTES

Serletis A et al <sup>(10)</sup>, estudiaron una población de estudiantes de medicina y sus familiares de primer grado. La prevalencia de SVV fue del 32 % y la edad media del comienzo de los síntomas de 14 años. En este estudio quedo demostrado que un individuo con historia de síncope en ambos padres tiene mayores probabilidades de sufrir un síncope, que aquellos en los que la madre no se desmaya. Así, el tener un padre que se desmaya aumenta significativamente el riesgo de síncope en los hijos varones [HR 4.12 (95% CI 1.54-5.31)] pero no en la hijas [HR 1.18 (95% CI 0.56-3.34)]. Los autores concluyeron que el tener una madre que sufre desmayos incrementa el riesgo de síncope por igual en los descendientes de ambos sexos, mientras que el tener un padre que sufre síncope aumenta el riesgo de también sufrirlo solo en los hijos varones. Sin embargo, una transmisión genética directamente relacionada al sexo parece ser poco probable, dado que no hay evidencias de una transmisión de padre a hijo. Parece más probable que estos resultados reflejen solo los efectos específicos para cada sexo de los sistemas reguladores del tono vascular.

Recientemente, Márquez et al <sup>(9)</sup>, publicaron dos pares de mellizos monocigotos de distintas familias que sufrían de síncope. Newton et al <sup>(11)</sup>, informaron de una familia numerosa en la cual tres sucesivas generaciones de varones, todos con prueba de inclinación positiva, que corroboraba el diagnóstico, sufrían de síncope. Estos resultados combinados son compatibles ya sea con una elevada prevalencia de este padecimiento en la comunidad o con un patrón autosómico dominante.

El escrutinio genético de los pacientes con SVV desafortunadamente ha quedado rezagado en comparación con el de otras patologías. Mutaciones en las



enfermedades autonómicas y cardiovasculares pueden proporcionar pistas para buscar genes candidatos que puedan explicar la susceptibilidad para sufrir desmayos.

El sistema renina-angiotensina-aldosterona juega un papel muy importante en la regulación de la presión arterial por lo que se le ha estudiado en el SVV. Newton et al <sup>(12)</sup>, analizaron pero no pudieron comprobar su hipótesis de que el SVV podría estar relacionado con polimorfismos comunes de inserción - eliminación del gen estructural para la enzima conversora de la angiotensina.

Una activación simpática aumentada precede a la reacción vasovagal en los pacientes con SVV y cuando esta es excesiva define al síndrome de taquicardia postural ortostática (cuyo acrónimo es POTS en la literatura anglosajona) hiperadrenérgico, en el que los pacientes experimentan intolerancia al ejercicio, cefaleas migrañosas, extremidades frías y húmedas, e hipersensibilidad a los agonistas adrenérgicos. El alivio sintomático es común con el uso de betabloqueadores. El cuadro clínico del POTS ha sido considerado potencialmente debido a supersensibilidad de los receptores adrenérgicos <sup>(13, 14)</sup>.

Aunque desde un punto de vista clínico algunos de los síntomas del POTS son también exhibidos por los pacientes con SVV, la fisiopatología de ambas entidades, aunque común en algunos aspectos (hipotensión ortostática tardía), parece diferir en sus mecanismos básicos. Así, mientras en el POTS se ha demostrado una exagerada y sostenida actividad adrenérgica, en el SVV hay una actividad parasimpática predominante <sup>(15)</sup>.

Entre los sistemas de receptores cardiacos que participan en la regulación de la contractilidad y de la frecuencia cardiaca al acoplarse a la vía de la proteína

$G_s$ - adenilil-ciclasa (aumentando los niveles intracelulares del AMP cíclico) están los receptores beta-1 ( $\beta_1$ -ARs, de adrenoceptores) (16).

Los adrenoceptores beta-2 ( $\beta_2$ -ARs) también se acoplan a la proteína  $G_s$  que estimula a la adenilil-ciclasa, pero también lo hacen con la  $G_i$ , que inhibe la actividad de la adenilil-ciclasa. La estimulación de estos  $\beta_2$ -ARs en humanos tiene efectos inotrópicos (contractilidad) y lusitrópicos (relajación) similares a los de la estimulación de los  $\beta_1$ -ARs, aunque los mecanismos específicos y los sistemas de señalización pueden ser distintos (16).

Ambos juegan un papel primordial en la insuficiencia cardiaca, hipertensión arterial, obesidad, diabetes y pueden ser capaces de promover la apoptosis de los cardiomiocitos (16).

Cinco beta-receptores adrenérgicos (ARs) tienen variaciones polimórficas que pueden resultar en una alteración de la función o regulación cardiovascular. De particular relevancia al SVV y otros síndromes de intolerancia ortostática que ocasionan síncope, son las siguientes formas: Ser/Gly49 y Gly/Arg389 de los genes de los receptores  $\beta_1$ ; el Arg/Gly16, Gln/Glu27, y el Thr164/Ile de los genes de los receptores  $\beta_2$ . Muchos de estos polimorfismos son comunes en la población, pero es posible que uno o la combinación de varios pueda estar asociados con, o al contrario, ejercer un papel protector en el síncope (17).

La importancia funcional de los polimorfismos en los adrenoceptores  $\beta_1$  ha sido estudiada. Hay cuando menos polimorfismos en el gen del  $\beta_1$ -AR: en la posición 49, una serina es sustituida por glicina (Ser49Gly) y en la posición 389, una arginina es reemplazada por glicina (Arg389Gly), con una frecuencia poblacional del 30 % (17).

El polimorfismo Ser49Gly (frecuencia poblacional 22 %) afecta la sensibilidad del receptor. En los humanos una variación en este aminoácido influye sobre la frecuencia cardiaca en reposo (17).

Resultados divergentes se han encontrado en cuanto a la repercusión funcional del Arg389Gly polimorfismo en humanos. Mientras unos autores no han encontrado ninguna influencia de este polimorfismo en las respuestas cronotrópicas e inotrópicas del corazón y en la actividad de la renina plasmática en respuesta al ejercicio (18). Bruck et al (19), en sujetos sanos demostraron que la respuesta cardiaca (aumento de la frecuencia cardiaca y contractilidad) a la dobutamina es significativamente mayor en los individuos Arg389 que en aquellos con el alelo Gly389. La discrepancia en estos resultados puede ser debida al hecho de que las respuestas al ejercicio son dependientes del acondicionamiento físico de los participantes, mientras que las respuestas a la dobutamina son estrictamente farmacológicas. Pero más importante que esto, parece ser la necesidad de controlar los estudios para el codón 49, el cual es sabido es capaz de modular la respuesta funcional del codón 389, por lo que parece preferible realizar un estudio de haplotipos en los  $\beta$ 1-ARs.

Winker et al (20), estudiaron 2 cohortes de jóvenes varones con y sin POTS, mediante el genotipo de 8 sitios de polimorfismo en los genes de los más relevantes receptores adrenérgicos. El polimorfismo del  $\beta$ 1-ARs (Gly49) cuyo efecto es favorecer la bradicardia, se encontró con menor frecuencia en los pacientes con intolerancia ortostática (la frecuencia alélica del  $\beta$ 1Gly49 fue 0.26 en controles y 0.10 en los pacientes), por lo que parece disminuir el riesgo de POTS). Los autores no encontraron ninguna asociación con los otros polimorfismos y su

estudio tiene la importante limitación de haber sido restringido a varones, cuando el POTS suele afectar primordialmente a mujeres.

En el Instituto Nacional de Cardiología “Ignacio Chávez”, nuestro grupo <sup>(21)</sup>, recientemente encontró que los pacientes adultos con SVV corroborado mediante una prueba de inclinación en mesa basculante, tienen una mayor frecuencia del polimorfismo Arg389Gly que los pacientes con una prueba negativa. Estos hallazgos han sido confirmados por Park et al <sup>(22)</sup>, quienes estudiaron con prueba de inclinación y genotipo en posición 389 del  $\beta$ 1-AR y 27 del  $\beta$ 2-AR a 98 pacientes con sospecha de SVV. Los pacientes que tenían un alelo Glu (ácido glutámico) en la posición 27 del receptor beta-2 tuvieron tendencia a una mayor prevalencia de SVV (43% vs 23%  $p= 0.095$ ) en análisis univariado. En el análisis multivariado la combinación de los genotipos, (presencia simultánea del Gly389  $\beta$ 1-AR con Glu27  $\beta$ 2) fue el factor de riesgo más poderoso para SVV (OR 3.0, 95% CI 1.052-8.553).

Magnusson et al <sup>(23)</sup>, recientemente sugirieron que en pacientes con miocardiopatía dilatada e insuficiencia cardiaca, la influencia del codón 49 en el pronóstico y en la respuesta efectiva al tratamiento con betabloqueadores es más pronunciada que la del codón 389. Los individuos portadores de Gly49 tratados con dosis bajas de betabloqueadores adrenérgicos, tuvieron una menor mortalidad a 5 años que los portadores de Ser49. Estos hallazgos fueron confirmados en otro estudio realizado también en pacientes con miocardiopatía <sup>(24)</sup>.

El polimorfismo Arg389Gly parece también influir sobre la incidencia de arritmias en los pacientes con insuficiencia cardiaca <sup>(25)</sup>. Iwai C et al <sup>(26)</sup>,

demonstraron una disminución de taquicardia ventricular en los pacientes con miocardiopatía dilatada que eran portadores del alelo Gly389.

Los receptores  $\beta_2$  juegan un papel muy importante en la regulación del tono vascular, su estimulación se traduce en vasodilatación para facilitar la distribución de la sangre a los órganos que más la requieren (27).

El receptor  $\beta_2$  tiene tres polimorfismos con un marcado desequilibrio de unión entre ellos, el primero es una sustitución de glicina por arginina en el codón 16 (Gly16Ar), el segundo un reemplazo de un ácido glutámico (Glu) por una glutamina (Gln) en el codón 27 (Glu27Gln) (27).

En humanos los agonistas  $\beta_2$ ARs aumentan la frecuencia cardíaca y la contractilidad. Los polimorfismos del gen  $\beta_2$ ARs con Arginina o Glicina en el aminoácido 16 pueden alterar las respuestas fisiológicas y farmacológicas a la estimulación de los receptores  $\beta_2$  adrenérgicos. Individuos normotensos sanos, homocigotos Gly165 tienen una mayor respuesta vasodilatadora al isoproterenol y una mayor frecuencia cardíaca y gasto cardíaco durante ejercicio isométrico que los homocigotos Arg16 (27).

Las variantes Arg16 y Glu27 han sido correlacionadas con una mayor respuesta vasodilatadora a los agonistas  $\beta_2$ ARs (28).

En contraste con los resultados de Trombetta et al (29), Liu et al (30), encontraron que el polimorfismo del receptor  $\beta_2$ , Arg16Gly, no ejerce una influencia significativa en el flujo sanguíneo del antebrazo ni en las respuestas cardiovasculares al estrés mental.

Durante la infusión continua de isoproterenol, los sujetos homocigotos para el alelo Arg16 demuestran una marcada desensibilización agonista-mediada de los

receptores adrenérgicos, mientras que los homocigotos para Gly16 no exhiben esta desensibilización (31).

Jacob et al (32), demostraron que la respuesta vasodilatadora al isoproterenol se encuentra disminuida en pacientes con POTS en comparación con la de individuos sanos, a pesar de que las distribuciones de genotipo y alelos para los codones 16 y 27  $\beta$ 2-ARs no eran diferentes en los dos grupos. Sin embargo, la presión arterial y los niveles de NE plasmática variaron de acuerdo con el genotipo. Pacientes con Gly16Gly y con Glu27Glu tenían menores catecolaminas plasmáticas y una mayor presión arterial en decúbito y en el ortostatismo, comparados con los otros genotipos.

Recientemente, Hachul D et al (33), estudiaron 112 pacientes con síncope recurrente y una prueba de inclinación positiva, así como un grupo control de 1,576 individuos sin historia de síncope, encontrando que la presencia del genotipo GlnGln para el polimorfismo Gln27Glu confería un riesgo significativamente mayor de síncope recurrente.

Interesantemente, ha sido demostrado que los genotipos Gln27Glu (homo o heterocigotos) del  $\beta$ 2-AR son predictores independientes de enfermedad coronaria por aterosclerosis (34). Y lo que resulta todavía más importante, los individuos homocigotos portadores del alelo Gln27 tienen un riesgo significativamente mayor de sufrir una MSC que aquellos con Glu27 (35).

### **3. JUSTIFICACION**

Las alteraciones cardiovasculares relacionadas con los cambios posturales (síndromes de intolerancia ortostática) se manifiestan por hipotensión arterial y/o bradicardia que pueden condicionar síncope. Son padecimientos muy comunes que se atribuyen a una disfunción del Sistema Nervioso Autónomo.

El Departamento de Electrocardiología del Instituto Nacional de Cardiología “Ignacio Chávez” ha contribuido al conocimiento de la fisiopatología del síncope vasovagal y síndromes relacionados a través del estudio de la modulación autónoma del corazón en este grupo de sujetos mediante el análisis de la variabilidad de la frecuencia cardíaca y, en forma más reciente, mediante el estudio genético de los receptores beta-adrenérgicos.

La posible asociación entre un polimorfismo del receptor beta-1 adrenérgico y síncope vasovagal obliga a estudiar su posible efecto funcional (hemodinámico). Este estudio busca contribuir a conocer mejor los mecanismos responsables de los síndromes de intolerancia ortostática y seleccionar de una manera racional su tratamiento.

#### **4. OBJETIVOS**

- Explorar los polimorfismos genéticos del receptor adrenérgico beta-1, específicamente en la posición 389, en pacientes con síncope vasovagal.
- Correlacionar la variabilidad de la frecuencia cardiaca analizada durante el reto ortostático de una prueba de inclinación con el genotipo en la posición 389 del receptor adrenérgico beta-1.

#### **5. DISEÑO DEL ESTUDIO**

- Estudio piloto, descriptivo, observacional, y transversal.

#### **6. MATERIAL Y METODOS**

- Se incluyeron aquellos sujetos que fueron sometidos en forma consecutiva a una Prueba de Inclinación en el Departamento de Electrocardiología del Instituto Nacional de Cardiología “Ignacio Chávez”. Se realizó prueba de inclinación con monitoreo fisiológico cardiovascular (sistema Task Force Monitor, CNSystems, Austria) que permite obtener la frecuencia cardíaca y la presión arterial latido a latido, a partir de las cuales se obtienen la variabilidad tanto de la frecuencia cardiaca como de la presión arterial.
- El estudio genético consistió en obtener muestra sanguínea (15ml) el día de la prueba de inclinación, la cual fue enviada para su procesamiento al Departamento de Fisiología del Instituto Nacional de Cardiología “Ignacio Chávez”. El procedimiento realizado posteriormente incluyó: centrifugar las muestras de sangre de los pacientes para separar los componentes



sanguíneos, extracción y desecho del suero, se agregó TKM-1, se depositó en tubos de falcón de 50ml para luego agregar tritón. La muestra se volvió a centrifugar, después se desechó el sobrenadante, se pasó a tubo eppendorf, se agregó TKM-2 + SDS, se calentó a 55°C, se agregó NaCl para precipitar las proteínas, se agregó etanol 96% y se volvió a centrifugar, se agregó etanol 90%, 250µl de TE para suspender el ADN por 12hr a 65°C. Se realizó prueba de identidad de ADN extraído en el cual se pasa a 1gr de agarosa por 100ml de TBX a 0.05 M y se mete a electroforesis. Finalmente se procede a realizar PCR tiempo real.

- La extracción del ADN se realizó por el método convencional de tritón 100x, después prueba de identidad de ADN extraído en el cual se sometió a electroforesis, luego se procedió a realizar PCR tiempo real. Para cada sitio polimórfico se mandó a sintetizar tanto los iniciadores específicos como las sondas que detectan el cambio. Los ensayos de PCR en tiempo real para cada polimorfismo se sintetizó por la compañía Applied Biosystems (Foster City, CA Estados Unidos) y corridos en el equipo de PCR en tiempo real ABI PRISM 7900 Sequence Detection System (Applied Biosystems, Foster City, CA Estados Unidos).
- El polimorfismo Arg389Gly se reportó como homocigoto (CC, GG) o heterocigoto (CG); correspondiendo la presencia de Citosina con el aminoácido Arginina y la de Guanina con el aminoácido Glicina.
- Los resultados se analizaron usando un software de discriminación alélica que permitió definir los distintos de forma exacta.

### **6.1. Criterios de inclusión.**

- Sujetos mayores de 10 años, de ambos sexos.
- Con historia de síncope y/o pre-síncope con sospecha de un mecanismo neuralmente mediado.
- Con prueba de inclinación positiva y realizada con sistema Task Force Monitor®
- Sin tomar medicamentos que puedan afectar el Sistema Nervioso Autónomo (incluyendo antigripales, descongestionantes, antihistamínicos, sedantes, antidepresivos, betabloqueadores, digital, diuréticos, bloqueadores del sistema renina-angiotensina y antiarrítmicos).
- Sin haber fumado o consumido café y alcohol por lo menos 12 hs antes del estudio.
- Que aceptaron participar y firmar el Consentimiento Informado.

### **6.2. Criterios de Exclusión.**

- Signos o síntomas de otras enfermedades cardiovasculares, neurológicas o metabólicas que puedan afectar el sistema nervioso autónomo.
- Gravidéz y lactancia en el caso de mujeres.
- Enfermedad terminal.

### **6.3. Prueba de inclinación**

Todos los participantes fueron sometidos a una Prueba de Inclinación estandarizada de acuerdo al siguiente protocolo:

Con el sujeto en ayuno de 4 hs, en una habitación sin ruido y con temperatura constante entre 21 y 25 ° C especialmente dedicada a este fin.

Se inserta un microcatéter en una vena antecubital para mantener una vía permeable con solución salina isotónica, el sujeto permanece en decúbito supino durante un periodo de estabilización de los signos vitales de 15 min. Se colocan electrodos torácicos para monitoreo del ECG.

Al término de los 15 minutos en decúbito supino, el individuo sujeto a la mesa basculante y apoyado en un soporte pedal es inclinado (10 segundos) a 70° durante 30 minutos o antes si se ocurre una reacción vasovagal. Durante este periodo el individuo debe evitar hablar a menos de ser cuestionado sobre sus molestias, mover la cabeza y las extremidades inferiores.

Si la hipotensión no se presenta al término del periodo basal de 30 minutos, se le administra al sujeto un comprimido sublingual de dinitrato de isosorbide 5 mg y se mantiene el ortostatismo por 15 minutos adicionales o menos en caso de ocurrir una reacción vasovagal en cuyo caso es colocado inmediatamente en decúbito para su recuperación, la cual es acelerada con la infusión rápida de la solución parenteral.

#### 6.4. Monitoreo Fisiológico.

Para el monitoreo de las constantes fisiológicas cardiovasculares se conecta al paciente a un monitor analógico-digital Task Force Monitor (CNSystems, Graz Austria) que analiza en línea los siguientes registros:

- Presión arterial latido a latido en forma no invasiva con un pletismógrafo digital instalado alrededor de la segunda falange de los dedos índice y medio de la mano izquierda y posicionado a la altura del corazón.
- Presión arterial cada minuto, con un oscilómetro automático colocado en brazo derecho, lo que permite calibrar periódicamente la señal digital.
- Gasto Cardíaco con electrodos de Cardiografía por Bioimpedancia Eléctrica colocados en cuello y tórax.
- Variabilidad de la frecuencia cardíaca y de la presión arterial: con análisis espectral de los intervalos RR normales del ECG, y de la presión arterial digital latido a latido <sup>(35)</sup>, en ventanas de 5 minutos mediante un algoritmo autoregresivo que permite determinar la Potencia Total (TP), componente de muy baja frecuencia (VLF < 0.03 Hz), baja frecuencia (LF de 0.03-0.15 Hz) y alta frecuencia (HF de 0.15 a 0.45 Hz) de los intervalos RR y de la presión arterial sistólica y presión arterial diastólica. Los valores relativos de la potencia espectral de cada componente son expresados en unidades absolutas y en unidades normalizadas calculadas como sigue:

$$\Rightarrow \text{LFnuRR} = \text{LF}/\text{TP} - \text{VLF} \times 100$$

$$\Rightarrow HF_{nuRR} = HF/TP-VLF \times 100$$

- Durante el ortostatismo se promedian las constantes cardiovasculares, cerebrovasculares y de la modulación autónoma en periodos de 5 minutos:

T1: En el minuto 0 de la inclinación

T2 a T7 Primeros 30 minutos de la inclinación

T8: Primeros 5 minutos después de administrar el isosorbide

T9: Diez minutos después del isosorbide y fin de la inclinación

T10. Cinco minutos de recuperación en decúbito supino.

Para el análisis estadístico los datos se expresaron en promedio  $\pm$  desviación estándar para las variables cuantitativas. Los datos de las variables cualitativas se expresaron en porcentajes. Se utilizó estadística descriptiva para mostrar los resultados. No se realizó cálculo del tamaño de la muestra ni se realizaron métodos de estadística inferencial ya que se trata de un estudio piloto para documentar el estado inicial de la prevalencia de este polimorfismo.

### **6.5. Definiciones Operacionales.**

- Se define Sincope Vasovagal (o neurocardiogénico) como la pérdida transitoria de la conciencia y del tono postural, seguido de recuperación espontánea.
- Se define Intolerancia Ortostática como la presencia de la siguiente sintomatología: sudación, debilidad, palidez, palpitations, calor, náusea, visión borrosa, síncope o presíncope.

- Se define Prueba de inclinación Positiva como la presencia de presíncope o síncope con hipotensión arterial sistémica (sistólica menor de 90mmHg o reducción  $\geq 30\%$  respecto de la basal) y/o bradicardia. Se define Bradicardia como frecuencia menor de 50 lpm o reducción  $\geq 20\%$  respecto de la basal.
- Se define Taquicardia Postural Ortostatica cuando los pacientes desarrollan síntomas en los primeros 10 minutos de la inclinación asociados con un incremento de la FC de más de 30 lpm respecto la FC basal.
- Se define presíncope como los síntomas (que pueden durar de segundos a minutos) que preceden al síncope, como: bostezos, malestar epigástrico, debilidad, parestesias, calor, ansiedad, visión borrosa, hiperventilación, palpitaciones, palidez, diaforesis, náusea, cefalea, mareo y sensación de desmayo inminente.

Se define variabilidad de frecuencia cardiaca como la descripción por métodos matemáticos de las oscilaciones entre ciclos cardiacos consecutivos, medidos como intervalos R-R o frecuencia cardíaca instantánea. También conocido como variabilidad del periodo cardiaco o variabilidad de los intervalos RR.

## **7. RESULTADOS**

### **7.1 Grupo de estudio.**

Se realizó escrutinio en 52 sujetos sometidos en forma consecutiva a la prueba de inclinación, de los cuales se eliminaron 12 que no reunieron los criterios de selección; 11 porque tuvieron una prueba de inclinación negativa y un paciente por problema técnico en la extracción del ADN que impidió su análisis.

El grupo de estudio consistió en 40 pacientes con prueba de inclinación positiva, 29 de los cuales correspondieron al género femenino (72.5%), el promedio de edad fue de 34 años con mínima de 10 y máxima de 70.

### **7.2 Frecuencia del polimorfismo 389.**

Veintiséis (65%) de los pacientes estudiados fueron homocigotos CC (Arg-Arg), tres (7.5%) fueron homocigotos GG (Gly-Gly), y 11 (27.5%) sujetos fueron heterocigotos CG (Arg-Gly). Las características clínicas de estos grupos se muestran en la Tabla 1.

### **7.3. Parámetros hemodinámicos**

En la Tabla 2 se muestran los valores promedio y su respectiva desviación estándar de los parámetros hemodinámicos en los tres grupos de estudio, de acuerdo con el genotipo observado. No se observaron diferencias significativas entre las cifras basales entre los tres grupos. Tampoco se observaron diferencias significativas entre los tres grupos, al analizar las deltas de cambio de la FC o de la presión arterial.

#### **7.4. Variabilidad de frecuencia cardíaca y presión arterial**

En la Tabla 3 se muestran los valores promedio y su respectiva desviación estándar en los tres grupos de estudio, de acuerdo con el genotipo observado. No se observaron diferencias significativas entre las cifras basales de variabilidad de frecuencia cardíaca entre los tres grupos. Tampoco se observaron diferencias significativas entre los tres grupos, al analizar las deltas de cambio de la VFC.



## 8. DISCUSION

La variación genética es lo que determina la individualidad de cada persona. Estas variaciones, también llamadas polimorfismos, ocurren en los genes que codifican las proteínas requeridas para las funciones fisiológicas esenciales, tales como la homeostasis del calcio intracelular y la cinética de los canales iónicos. Tales cambios, pueden provocar respuestas exageradas o descompensadas (37).

Existen pocos estudios que han examinado las bases genéticas del SVV. Aunque parece evidente la asociación, entre una historia familiar y la probabilidad de sufrir un desmayo, los trabajos hasta ahora publicados están limitados por la falta de controles y de un criterio diagnóstico estandarizado (37, 38).

De los receptores  $\beta$ , existen 3 subtipos,  $\beta$  1,  $\beta$  2 y  $\beta$  3. Los genes que codifican para estos subtipos se localizan en los cromosomas 10, 5 y 8 respectivamente. Estos receptores juegan un papel muy importante en la regulación del tono vascular. La estimulación de los receptores  $\beta$  periféricos controla la resistencia vascular y, como consecuencia, la distribución de la sangre a los diferentes órganos (39,40).

Específicamente los  $\beta$  1, de manera predominante regulan la contractilidad y la frecuencia cardíaca. Cuenta con diversos polimorfismos, de los cuales, existen 2 que han sido punto de interés, el Ser49Gly asociado a un incremento en la

frecuencia cardiaca y el Arg389Gly en aquellos pacientes homocigotos para Arg/Arg, se ha asociado para un aumento en la presión sanguínea (41).

La distribución del polimorfismo del receptor B1, en la población mexicana, se ha reportado como: 85% Arg389 y 15% Gly389 (42).

Estudios experimentales, han demostrado un papel funcional del polimorfismo Arg389Gly. Algunos estudios que utilizaron tejido obtenido del atrio derecho, reveló una mayor respuesta inotrópica a noradrenalina con el consecuente aumento en la presión arterial, en aquellos sujetos portadores del Arg/Arg. Sin embargo, otros autores mencionan menor respuesta cuando sucede *in vivo* (43).

Los sujetos con el alelo Glicina en la posición 389 (Gly 389) del receptor  $\beta$ 1 adrenérgico, han demostrado tener una respuesta contráctil significativamente disminuida ante las catecolaminas. También se ha encontrado una asociación entre una prueba de inclinación positiva con el polimorfismo Arg389Gly del receptor  $\beta$ 1, lo cual, puede contribuir a la susceptibilidad de síncope durante la prueba de inclinación (42).

En el presente estudio, se consideró a pacientes solamente con prueba de inclinación positiva, sería recomendable incorporar controles para valorar la respuesta a la inclinación y su relación con dicho polimorfismo.

Tetsuro et al <sup>(43)</sup>, estudio los polimorfismos de los receptores  $\beta 1$  (Ser49Gly, Arg389Gly) y  $\beta 2$  (Arg16Gly, Gln27Glu) en relación con la función del sistema nervioso autónomo, tomando en cuenta la variabilidad de la frecuencia cardiaca. Sin embargo, no encontró relación significativa de los índices de variabilidad de la frecuencia cardiaca con los polimorfismos de los receptores  $\beta 1$  (Ser49Gly, Arg389Gly), aunque si encontró que los pacientes con el alelo Gly389 tuvieron tendencia a una mayor presión sistólica que aquellos pacientes con alelo Arg389. En nuestro estudio no encontramos el efecto referido al valorar los parámetros hemodinámicos durante la prueba de inclinación en los diferentes grupos de pacientes.

En el presente trabajo, no se encontró ninguna diferencia significativa en los parámetros medidos durante la prueba de inclinación. Se concluyó que el impacto fisiológico de los polimorfismos de los receptores  $\beta 1$  es aún controvertido, y se requiere un estudio prospectivo mas amplio para poder concluir si los polimorfismos de los receptores  $\beta 1$  actualmente modifican la función cardiaca.

Varias posibilidades pueden explicar los resultados obtenidos en el presente estudio, dentro de los cuales destaca: Que la presencia de un solo polimorfismo estudiado no sea suficiente para encontrar cambios significativos fenotípicos, ya que se sabe que es necesaria la coexistencia de varios de ellos para desarrollar enfermedades cardiovasculares. Así también, estos resultados no pueden extrapolarse a otras poblaciones. Con todos estos antecedentes queda claro que es importante ampliar el estudio de los polimorfismos en otros genes de los

receptores  $\beta$  e incluir los de los receptores alfa para obtener un posible haplotipo de susceptibilidad y enfocar mejor el tratamiento dando un pronóstico mas certero.

## **9. LIMITACIONES.**

- Es importante señalar que solo se estudiaron sujetos con prueba de inclinación positiva. Seria necesario comparar con un grupo con prueba negativa para valorar diferencias entre sujetos con el mismo polimorfismo, pero diferente respuesta a la prueba de inclinación.
- Otra limitación es que el grupo de GG fue muy pequeño, con tan solo tres sujetos. Es posible que incrementar el tamaño de la muestra para aumentar dicho número pueda permitir un mejor análisis estadístico.

## **10. CONCLUSIONES**

- El desarrollo de técnicas que permitan reconocer los individuos afectados de algún padecimiento ha sido desde siempre una de los objetivos fundamentales de la medicina. En el caso del SVV, aunque existe evidencia experimental que indica un papel importante del grupo de los receptores  $\beta_1$  adrenérgicos, la evidencia para utilizarlo como marcador molecular es incipiente. Es en este sentido en el que se enmarca esta comunicación. El analisis genético indica una asociación del polimorfismo del receptor  $\beta_1$  adrenérgico en la posición 389 (Arg389Gly) con el desarrollo de prueba de inclinación positiva en el SVV. En el presente estudio no se demostró que un grupo de sujetos con prueba de inclinación positiva, existan diferencias hemodinámicas o de la variabilidad de

la FC entre los tres genotipos del receptor beta1 adrenérgico. Estos resultados sugieren que se deberán incluir otros marcadores genéticos en un intento de lograr una mejor caracterización de los individuos que sufren de SVV.

## 11.ANEXOS

Tabla 1. Características de los sujetos estudiados

	Pacientes	Edad *	Hombres	Mujeres
CC	26 (65%)	35 ± 14	7	19
CG	11 (27.5%)	30 ± 8	3	8
GG	3 (7.5%)	35 ± 25	1	2
Total	40 (100%)	34 ± 13	11	29

\*La edad se expresa en años ± desviación estándar

Tabla 2. Parámetros hemodinámicos en los tres grupos de estudio, de acuerdo con el genotipo observado.

	CC	GG	CG
FCB (lpm)	68±14	66±6	67±10
FC 5min (lpm)	79±14	75±16	78±13
Δ1	11	9	11
PAS B (mmHg)	115±12	119±18	116±18
TAS 5min (mmHg)	121±10	123±25	125±15
Δ2	6	4	9
PAD B (mmHg)	77±11	75±15	78±13
PAD 5min (mmHg)	85±8	83±21	89±13
Δ3	8	8	11
PAM B (mmHg)	89±12	89±16	89±13
PAM 5min (mmHg)	96±8	97±22	100±13
Δ4	7	8	11

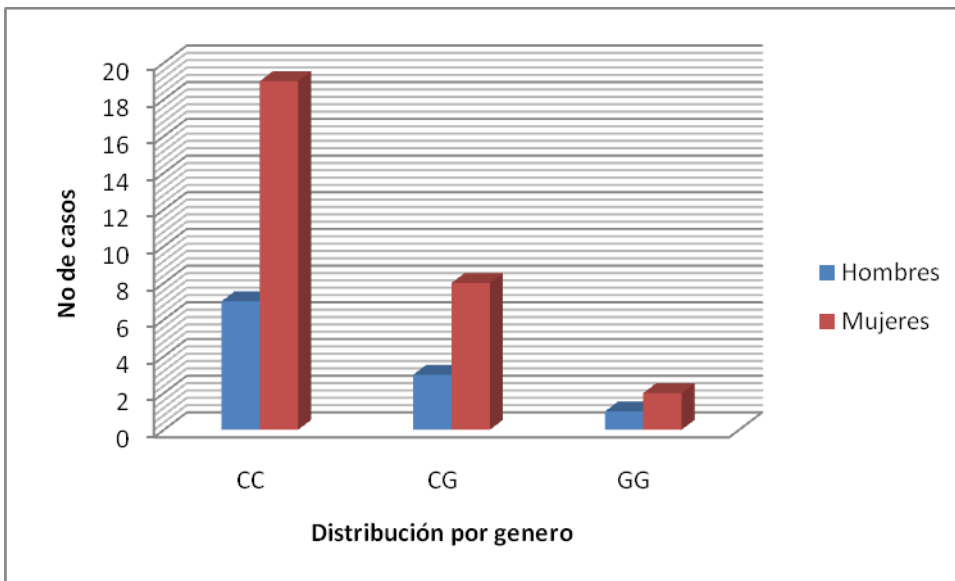
Los datos se expresan en promedio ± desviación estándar ( $p > 0.05$  no significativa). FC: Frecuencia cardiaca. PAS: presión arterial sistémica. PAD: presión arterial diastólica. PAD: presión arterial media. Δ1 diferencia entre la FC basal y la FC a los 5 minutos. Δ2 diferencia entre la TAS basal y la TAS a los 5 minutos. Δ3 diferencia entre la TAD basal y la TAD a los 5 minutos. Δ4 diferencia entre la TAM basal y la TAM a los 5 minutos.

Tabla 3. Parámetros de la variabilidad de la frecuencia cardiaca en los tres grupos de estudio basal y a los 5 min, de acuerdo con el genotipo observado.

	CC	GG	CG
BF B	49±18	41±26	56±14
BF 5min	55±15	42±33	66±12
Δ1	6	1	10
AF B	50±18	58±26	43±14
AF 5min	47±16	57±33	33±12
Δ2	3	1	10
BF/AF B	1.5±1.7	1.3±1.6	1.7±1.2
BF/AF 5min	2.7±4.5	1.7±2.4	5.5±10.8
Δ3	1.2	0.4	3.8
BF/AF PAD B	7±6	6±6	7±4
BF/AF PAD 5min	7±6	7±6	8±3
Δ4	0	1	1
BF/PAD B	50±19	42±22	61±15
BF/PAD 5min	52±15	41±25	60±8
Δ5	2	1	1
AF/PAD B	10±7	13±14	10±5
AF/PAD 5min	9±5	10±10	8±3
Δ6	1	3	2

Los datos se expresan en promedio ± desviación estándar ( $p > 0.05$  no significativa). BF: Baja frecuencia. AF: Alta frecuencia. PAD: Presión arterial diastólica. Δ1 diferencia entre la BF basal y la BF a los 5 minutos. Δ2 diferencia entre la AF basal y la AF a los 5 minutos. Δ3 diferencia entre la BF/AF basal y la BF/AF a los 5 minutos. Δ4 diferencia entre la BF/AF PAD basal y la BF/AF PAD a los 5 minutos. Δ5 diferencia entre la BF/PAD basal y la BF/PAD a los 5 minutos. Δ6 diferencia entre la AF/PAD basal y la AF/PAD a los 5 minutos.





Grafica No. 1. Distribución del genero de acuerdo a cada polimorfismo.



Grafica No.2 Distribución porcentual del polimorfismo del receptor  $\beta 1$  Arg389Gly

## 12.BIBLIOGRAFIA

1. Task Force of the European Society of Cardiology and The North American Society of Pacing and Electrophysiology(Membership of the Task Force listed in the Appendix). Heart rate variability. Standards of measurement, physiological interpretation, and clinical use. *European Heart Journal* 1996; 17: 354-381.
2. Myerburg RJ, Interian A, Mitrani RM et al. Frequency of sudden cardiac death and profiles of risk. *Am J Cardiol* 1997;80:10F-19F.
3. Reddy KS, Yusuf S. Emerging epidemic of cardiovascular disease in developing countries *Circulation* 1998; 97: 596-601.
4. Rotimi O, Ajayi AA, Odesanmi WO. Sudden unexpected death from cardiac causes in Nigerians: A review of 50 autopsied cases. *Int J Cardiol* 1998; 63: 111-115
5. Schwartz PJ, The autonomic nervous system and sudden cardiac death. *Eur Heart J* 1998;78:969-979
6. Tomaselli GF, Zipes DP. What causes sudden death in heart failure?. *Circ Res* 2004; 95:754-763
7. Camfield PR, Camfield CS. Syncope in childhood: A case control clinical study of the familial tendency to Saint. *Can J Neurol Sci* 1990; 17:306-308
8. Mathias C, Deguchi K, Bleasdale-Barr K, Smith S. Frequency of family history in vasovagal syncope. *Lancet* 1998;352:33-34
9. Márquez MF, Urias KI, Hermosillo AG, Jardon JL, Iturralde P, Colín L, Nava S, Cárdenas M. et al. Familial vasovagal syncope. *Europace* 2005;7:472-474.
10. Serletis A, Rose S, Sheldon AG, Sheldon RS. Vasovagal syncope in medical students and their first-degree relatives. *Europace* 2006; 27: 1965-1970

11. Newton JL, Kerr S, Pairman J, McLaren A, Norton M, Kenny RA, Morris CM. Familial neurocardiogenic (vasovagal syncope). *Am J Med Genet* 2005;133:176-179
12. Newton JL, Donaldson P, Parry S, Kenny RA, Smith J, Gibson Am, Morris C. Angiotensin converting enzyme insertion/deletion polymorphisms in vasovagal syncope. *Europace* 2005;7:396-399
13. Jacob G, Biaggioni I. Idiopathic orthostatic intolerance and postural tachycardia syndromes. *Am J Med Sci* 1999;317:88-101
14. Farquhar WB, Taylor JA, Darling SE, Chase KP, Freeman R. Abnormal baroreflex responses in patients with idiopathic orthostatic intolerance. *Circulation* 2000; 102:3086-3091.
15. González-Hermosillo A, Márquez MF, Kostine A, Jaúregui-Renaud K, Cárdenas M. Vasovagal Syncope, Orthostatic Hypotension and Postural Orthostatic Tachycardia Syndrome: Is there a connection ?. En: Raviele A (Ed.) *Cardiac Arrhythmias 2003 Ed.* Springer-Verlag Milan, Italia 2004, pp 616-624 .
16. Communal C, Singh K, Sawyer DB, Colucci WS. Opposing effects of beta (1)- and beta (2)- adrenergic receptors on cardiac myocyte apoptosis: role of a pertussis toxin-sensitive G-protein. *Circulation* 1999;100:2210-2212
17. Ranade K, Jorgenson E, Sheu WH et al. A polymorphism in the beta 1 adrenergic receptor is associated with resting heart rate. *Am J Hum Genet* 2002;70:935-942.
18. Büscher R, Belger H, Filmes KJ, Tellkamp R, Radke J, Dhein S et al. In-vivo studies do not support a major functional role for the Gly389Arg  $\beta$ 1-adrenoceptor polymorphism in humans. *Pharmacogenetics* 2001;11:199-205

19. Bruck H, Leineweber K, Temme T, Weber M, Heusch G, Phillip T et al. The Arg389Gly beta1-adrenoceptor polymorphysm and catecholamine effects on plasma-renin activity. *J Am Coll Cardiol* 2005;46:2111-2115
20. Winker R, Barth A, Valic E, Maier R, Osterode W, Pilger A, Rüdiger HW. Functional adrenergic receptor polymorphisms and idiopathic orthostatic intolerance. In *Arch Occup Environ Health* 2005;78:171-177
21. Márquez MF, Hernández-Pacheco G; Hermosillo AG, Salas E, Gómez JR, Cárdenas M, Vargas-Alarcón G. Association of polymorphisms of  $\beta$ -1 adrenergic receptor with positive head-up tilt test in subjects with history of syncope. *Heart & Rhythm* 2006;3: S 98.
22. Park JS, Sohn DW, Oh BH, Park YB, Shik Y, Kim HS, Genotype of the beta-adrenergic receptor polymorphism was a strong risk factors for neurally mediated syncope. *J Am Coll Cardiol* 2006;47: 297 A.
23. Magnusson Y, Levin MC, Eggertsen R, Nyström E, Mobini R, Schaufelberger M et al. Ser49Gly of  $\beta$ 1-adrenergic receptor is associated with effective  $\beta$ -blocker dose in dilated cardiomyopathy. *Clin Pharmacol Ther* 2005;78:221-231
24. Börjesson M, Magnusson Y, Hjalmarson A, Andersson B. A novel polymorphysm in the gene coding for the beta1-adrenergic receptor associated with survival in patients with heart failure. *Eur Heart J* 2000;21:1853-1858
25. Mason DA, Moore JD, Green SA, Ligget SB. A gain-of-function polymorphism in a G-protein coupling domain of the human beta 1-adrenergic receptor. *J Biol Chem* 1999;274:12670-12674

26. Iwai C, Akita H, Shiga N et al Suppressive effect of the Gly389 allele of the beta-1 adrenergic receptor gene on the occurrence of ventricular tachycardia in dilated cardiomyopathy. *Circ J* 2002;66:723-728
27. Eisenach JH, Barnes SA, Pike TL, Sokolnicki LA, Masuki S, Dietz NM, Rehfeldt KH, Turner ST, Joyner MJ. The Arg16/Gly beta-2 adrenergic receptor polymorphism alters the cardiac output response to isometric exercise. *J Appl Physiol* 2005; 99:1776-1781
28. Brodde OE, Bruck H, Leineweber K. Cardiac adrenoceptors: Physiological and pathophysiological relevance. *J Pharmacol Sci* 2006;100:323-337.
29. Trombetta IC, Batalha LT, Rondon MU, Laterza MC, Frazzato E, Alves MJ, Santos AC, Brum PC, Barreto AC, Halpern A, Villares SM, Negrao CE. Gly16 + Glu 27  $\beta$ 2-adrenoceptor polymorphisms cause increased forearm blood flow responses to mental stress and handgrip in humans. *J Appl Physiol* 2005;98:787-794
30. Liu Z, Barnes SA, Sokolnicki LA, Zinder EM, Jonson BD, Turner ST, Joyner MJ, Eisenach JH. Beta-2 adrenergic receptor polymorphisms and the forearm blood flow response to mental stress. *Clin Auton Res* 2006;16:105-112
31. Steinberg SF. The molecular basis for distinct  $\beta$ -adrenergic receptor subtype action in cardiomyocytes. *Circ Res* 1999;85:1101-1111
32. Jacob G, Garland EM, Costa F, Stein M, Xie HG, Robertson RM, Biaggioni I, Robertson R.  $\beta$ 2-Adrenoceptor genotype and function affect hemodynamic profile heterogeneity in Postural Tachycardia Syndrome, Hypertension 2006;47:421-427
33. Hachul D, Pereira AC, Macatracosta M, Darrieux FC, Pisan C, Scanavacca MI, Krieger JE, Sosa E. Association between beta-2 adrenoceptor

gene polymorphisms and neurocardiogenic syncope. Abstract 4888 presented at the XV World Congress of Cardiology. Barcelona Spain September 2006.

34. Abu-Amero KK, Al-Boudari OM, Mohamed GH, Dzimir N. The Glu27 genotypes of the beta-2 adrenergic receptor are predictors for severe coronary artery disease. *BMC Medical Genetics* 2006;7:31

35. Sotoodehnia N, Siscovick DS, Vatta M, Psaty BM, Tracy RP, Towbin JA, Lemaitre RN, Rea TD, Durda JP, Chang JM, Lumley TS, Kuller LH, Burke GL, Heckbert SR.  $\beta$ 2-adrenergic receptor genetic variants and risk of sudden cardiac death. *Circulation* 2006;113:1842-1848

36. Piccirillo G, Naso C, Moise A, Lionetti M, Rocco M, Di Carlo S, De Laurentis T, Magri D, Cacciafesta M, Marigliano V, Heart rate and blood pressure variability in subjects with vasovagal syncope. *Clinical Science* 2004;107:55-61

37. Newton JL, Kenny R, Lawson J, Frearson R, Donaldson P. Prevalence of family history in vasovagal syncope and haemodynamic response to head up tilt test in first degree relatives: preliminary data for the Newcastle cohort. *Clin Auton Res* 2003; 13: 22-26

38. Ganzeboom KS, Colman N, Reitsma JB, Shen WK, Wieling W, Prevalence and triggers of syncope in medical students. *Am J Cardiol* 2003;91:1006-1008.

39. Bylund DB, Eikenberg DC, Hieble JP, Lefkowitz JR, Minneman KP, Molinoff PB, Ruffolo RR, Trendelenburg U. IV International Union of Pharmacology Nomenclature of adrenoceptors. *Pharmacol Rev* 1994: 46; 121-136.

40. Insel PA, Adrenergic receptors-evolving concepts and clinical implications. *N Eng J* 1996: 334; 580-585

41. Bengtsson K, Melander O, Ortho-Melander M, Lindblad U, Ranstam J, Rastam L, Groop L. Polimorphism in the  $\beta$ 1-adrenergic receptor gene and hypertension. *Circulation* 2001; 104; 187-190
42. M.F. Márquez, Guadalupe Hernández-Pacheco, Antonio G. Hermosillo, Jorge R. Gómez, Manuel Cárdenas, and Gilberto Vargas-Alarcón, The Arg 389Gly  $\beta$ 1-adrenergic receptor gene polymorphism and susceptibility to faint during head-up tilt test 2007: 9; 585-588.
43. Testsuro Matsunaga, PhD, Koichiro Yasuda, MD, PhD, Tetsuya Adachi, PhD, Ning Gu, PhD, Tsubasa Yamamura, MS, Toshio Moritani, PhD, Gozoh Tsujimoto, MD, PhD and Kinsuke Tsuda, MD, PhD Association of  $\beta$ 1-adrenoceptor polymorphisms with cardiac autonomic modulation in Japanese males 2007: 154; 759-766.