



# **UNIVERSIDAD NACIONAL AUTONOMA DE MEXICO**

**FACULTAD DE MEDICINA**

**DIVISION DE ESTUDIOS DE POSTGRADO  
INSTITUTO NACIONAL DE CARDIOLOGIA  
“DR. IGNACIO CHAVEZ”**

**RELACION DEL POLIMORFISMO DE LAS PROTEINAS DESACOPLANTES  
MITOCONDRIALES (UCP´S) EN PACIENTES SOMETIDOS A CIRUGIA DE  
REVASCULARIZACION DE ARTERIAS CORONARIAS Y REEMPLAZO VALVULAR**

## **T E S I S**

**PARA OBTENER EL DIPLOMA EN LA ESPECIALIDAD DE  
CIRUGIA CARDIOTORACICA**

**PRESENTA:**

**DR. HUMBERTO CHABLE MEDELLIN**

**ASESOR DE TESIS**

**DR. VALENTÍN HERRERA ALARCON**



**MEXICO D.F. JULIO DE 2010**

---



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.

---

**Dr. José Fernando Guadalajara Boo**

*Director de Enseñanza  
Instituto Nacional de Cardiología  
“Dr. Ignacio Chávez”*

---

**Dr. Valentín Herrera Alarcón**

*Asesor de Tesis  
Profesor Adjunto del Curso Universitario de Especialización en Cirugía  
Cardiotorácica  
Jefe del Departamento de Cirugía Cardiotorácica Adultos  
Instituto Nacional de Cardiología  
“Dr. Ignacio Chávez”*

AGRADECIMIENTOS :

*A VALERIA Y ESMERALDA COMO SIEMP*

## ÍNDICE

	PAGINA
ANTECEDENTES .....	1
JUSTIFICACIÓN .....	4
OBJETIVOS .....	5
PREGUNTA DE INVESTIGACIÓN .....	6
HIPOTESIS .....	6
METODOLOGIA .....	6
CRITERIOS DE INCLUSIÓN.....	9
RESULTADOS .....	12
DISCUSION Y CONCLUSION .....	22
BIBLIOGRAFIA.....	26
CARTA DE CONSENTIMIENTO.....	30

# **RELACION DEL POLIMORFISMO DE LAS PROTEINAS DESACOPLANTES MITOCONDRIALES (UCP'S) EN PACIENTES SOMETIDOS A CIRUGIA DE REVASCULARIZACION DE ARTERIAS CORONARIAS Y REEMPLAZO VALVULAR**

## **ANTECEDENTES:**

En México, la incidencia y prevalencia de la patología cardiovascular ha ido en aumento en las últimas décadas, convirtiéndose en una de las primeras causas de mortalidad en el país. En el Instituto Nacional de Cardiología "Ignacio Chávez" en la última década se realizaron 1356 cirugías de revascularización coronaria y un total de 3104 pacientes fueron sometidos a cirugía de remplazo valvular. Diversos estudios epidemiológicos prospectivos han establecido la estrecha relación entre los niveles de colesterol plasmático (hipercolesterolemia e hipertrigliceridemia) y la mortalidad coronaria <sup>1,2</sup>. Aunque los factores de riesgo son diversos, destacan las dislipidemias, diabetes mellitus, hipertensión arterial y obesidad como las patologías asociadas más frecuentes en pacientes con formación de placa ateromatosa <sup>2,3</sup>.

Se conoce que la obesidad es uno de los principales factores asociados a las dislipidemias y por ende de enfermedad cardiovascular (ECV) <sup>4,5</sup>. La obesidad caracterizada por el almacenamiento en exceso de grasa en el tejido adiposo del organismo, acompañada de alteraciones metabólicas es considerado ya como una enfermedad crónica, que predisponen a la presentación de trastornos que deterioran el estado de salud. Se conoce que la grasa, y en particular la grasa

visceral intra-abdominal, es capaz de sintetizar y liberar una variedad de hormonas y citocinas que participan activamente como marcadores que son relevantes en el desarrollo de la enfermedad arterial coronaria (EAC) <sup>2,6,7</sup>. Además, el exceso de tejido adiposo está asociado con la secreción aumentada de ácidos grasos libres, hiperinsulinemia, resistencia a la insulina, hipertensión arterial y dislipidemia; factores que aumentan el riesgo de desarrollar EAC <sup>2-7</sup>.

Existe evidencia que sugieren que la obesidad esta asociada con alteraciones hemodinámicas cardíacas <sup>8</sup>. La obesidad se asocia a una circulación hiperdinámica para mantener las demandas metabólicas debidas al exceso en el depósito adiposo. Varios estudios han demostrado una asociación positiva entre el peso corporal y EAC <sup>9,10</sup>.

Algunos autores han argumentado que la actividad metabólica de diferentes tipos de tejido adiposo puede variar. Por ejemplo, el tejido adiposo visceral es metabólicamente mas activo que el tejido adiposo subcutáneo <sup>11</sup>; también se conoce que el exceso de grasa central (visceral abdominal) parece tener una mayor asociación en el riesgo metabólico y cardiovascular <sup>12</sup>. Se ha reportado que el tejido adiposo epicardico esta asociado con el volumen de grasa visceral, hígado graso y resistencia a la insulina-relacionada con la obesidad <sup>13</sup>.

Por otro lado, el gasto de energía es una característica compleja que está constituida por el ritmo metabólico o basal durante el reposo, el gasto de energía debido a la actividad física, la dieta inducida y termogénesis adaptativa <sup>14</sup>. Las proteínas desacoplantes (UCPs) son una familia de transportadores

mitocondriales que desempeñan un papel crucial en el proceso de la termogénesis adaptativa <sup>15,16</sup>. La función de las proteínas desacoplantes consiste primordialmente en el desacoplamiento de la fosforilación oxidativa mitocondrial, es decir, promoviendo la fuga o escape de los protones a través de la membrana interna mitocondrial sin que estos pasen por la vía encargada de sintetizar ATP, lo cual resulta en la producción de calor<sup>17</sup>. Como resultado de este proceso de desacoplamiento, se induce la movilización de los triglicéridos almacenados en el organismo, por lo cual, tienen un papel importante en el metabolismo de las grasas <sup>18</sup>.

Se conocen cinco proteínas homologas de UCP. Las UCPs son proteínas integrales localizadas en la membrana interna mitocondrial que tienen una masa molecular que va de 31 kDa a 34 kDa <sup>19</sup>.

La proteína desacoplante UCP-1, se localiza primordialmente en el tejido adiposo pardo, sin embargo, en el caso de los humanos, el sitio donde se localiza la termogénesis adaptativa no está restringida solo al tejido adiposo pardo, ya que los adultos no cuentan con grandes depósitos de tejido adiposo pardo <sup>16</sup>. En 1997, fueron descritas dos proteínas homologas a la UCP-1, la UCP-2 la UCP-3. La proteína desacoplante UCP-2, se expresa ampliamente en varios tejidos del humano, como son el bazo, el timo, los leucocitos, los macrófagos, la medula ósea y el estomago <sup>20,21</sup>. Los niveles de mRNA de la UCP2 en tejidos intra-abdominales y subcutáneos adiposos son inferiores en sujetos obesos comparados con sujetos delgados. Por el contrario, la proteína desacoplante UCP-3, es altamente



especifica del musculo esquelético además se ha sugerido que es uno de los principales reguladores de la termogénesis adaptativa en el humano <sup>19</sup>.

La estructura del gen de *Ucp1* está altamente conservada en el humano, constituida por seis exones que forman la secuencia codificadora, cada exón codifica un dominio transmembranal. La estructura de las *Ucp2* y *Ucp3* son muy similares a la *Ucp1*, aunque la *Ucp2* presentan dos exones y *Ucp3* un exón en el extremo 5' no traducidos, los cuales hacen que sus genes estén formados por ocho y siete exones, respectivamente <sup>22</sup>.

En base a lo expuesto anteriormente, es importante estudiar la participación de las UCPS, debido a que estas proteínas desacoplantes participan activamente en el almacenamiento de grasa lo que conlleva a un factor de riesgo importante cardiovascular. Por lo cual, la identificación de las variantes genéticas de UCPS (UCP1-4), de pacientes con ECV nos ayudaran a evaluar su participación en la predisposición a esta enfermedad.

## **JUSTIFICACION**

Se conoce que los pacientes con patología coronaria que requieren un procedimiento quirúrgico generalmente presentan tanto dislipidemias como obesidad, a diferencia de aquellos sujetos sometidos a reemplazo valvular, quienes no presentan este tipo de anomalías. en nuestro país la principal causa de cirugía valvular es del tipo reumática y la disfunción valvular en pacientes

infartados solo es un pequeño grupo. Las proteínas desacoplante UCP1, UCP2 Y UCP3, participan el desacoplamiento de la fosforilación oxidativa, lo cual resulta en la producción de calor en lugar de almacenar energía en forma de grasa. El polimorfismo asociado al cambio de un (único nucleótido) (SNPs) en cualquiera de estas proteínas, puede tener como consecuencia la disminución de la actividad de estas proteínas y por lo tanto, un aumento en la capacidad de almacenar energía en forma de grasa lo cual esta asociado a mayor predisposición de enfermedad arterial coronaria y como consecuencia una intervención de tipo quirúrgico.

## **OBJETIVOS**

Determinar la relación entre el polimorfismo de la UCP en pacientes sometidos a cirugía de reemplazo valvular y de revascularización coronaria en pacientes obesos y no obesos.

Evaluar si los polimorfismos estudiados, se encuentra asociado con EAC y obesidad.

Conocer la relación entre los niveles de lípidos con los genotipos de la proteínas UCP's en los pacientes sometidos a cirugía de reemplazo valvular y revascularización coronaria

## **PREGUNTA DE INVESTIGACION**

¿Existe una relación de los polimorfismos de las proteínas desacopladas mitocondriales en pacientes que requieren una intervención quirúrgica por enfermedad isquémica a diferencia de los pacientes sometidos a cirugía de remplazo valvular?

## **HIPÓTESIS.**

Si una disminución en la expresión de la proteína UCP modifica el metabolismo de las grasas y que esta acumulación puede ser responsable de la formación de la placa ateromatosa, entonces esperamos encontrar diferencias en la expresión de la proteína consecuencia de cambios en las frecuencias tanto alélicas como genotípicas, entre los pacientes sometidos a cirugía de reemplazo valvular y de revascularización coronaria.

## **METODOLOGIA**

Este estudio fue transversal, Se estudiaron pacientes sometidos a cirugía cardiaca, los cuales se clasificaron de acuerdo a la patología en 2 tipos: 1) pacientes de cirugía de revascularización de arterias coronarias, 2) pacientes de cirugía de reemplazo valvular. A cada uno de ellos se les tomó una muestra de

tejido adiposo de la región torácica, donde se evaluara la expresión génica de las UCPs. Así mismo, se tomó una muestra de sangre total periférica de los sujetos con al menos 12 horas de ayuno en tubos estériles con EDTA para la determinación del perfil de lípidos y el análisis de DNA.

#### *Extracción del DNA y determinación del genotipo*

El DNA genómico se obtuvo a partir de sangre periférica de cada individuo utilizando la técnica de expulsión salina. Para la amplificación de los fragmentos polimórficos de la UCP-1, UCP-2 y UCP-3 se utilizaron los iniciadores de la tabla 1.

El DNA obtenido de cada individuo se amplificó por el método de reacción en cadena de la polimerasa (PCR). La mezcla de reacción incluyó: 1 µg de DNA, 1 pmol/µL de cada iniciador, 20µM de cada deoxinucleótido trifosfatado (dNTP), 2 mM de MgCl<sub>2</sub>, 10% de dimetilsulfóxido, 1X de buffer de reacción y una unidad de *Taq polimerasa* en un volumen total de 25 µL. La amplificación se llevó a cabo en un termociclador (Perkin Elmer 9700) con las siguientes condiciones: desnaturalización por 5 minutos a 94°C, seguida por 30 ciclos de 30 segundos a 94°C, 1 minuto a 72°C y finalmente 7 minutos a 72°C. La temperatura de alineación fue de acuerdo a las condiciones tabla 1. Posteriormente de la amplificación se realizó una electroforesis en gel de agarosa al 3% a 65V. Se realizó la tinción en nitrato de plata y en todas las electroforesis se utilizó un control negativo.

Tabla 1. Regiones amplificadas de la UCP:

Posición	Región	Primers	T°	enzima
A-3826G	UCP-1 (promotora)	F: 5´ CCA GTG GTG GCT AAT GAG AGA A3´	60°C	BclI
		R: 5´GCA CAA AGA AGA AGC AGA GAG G3´		
A-866G	UCP 2 (promotora)	F:5´CAC GCT GCT TCT GCC AGG AC 3´	60°C	MluI
		R: 5´AGG CGT CAG GAG ATG GAC CG 3´		
C-55 C	UCP 3 (promotora)	F:5´CCT CCC CTC TCA CCT CAC TG 3´	53°C	BseDI
		R:3´GGC ACT GGT CTT ATA CCC AC 3´		

El tamaño de los amplificados fue:

**UCP-1 (A-3828G)**

GG una banda de 279pb  
 AG 3 bandas de 279, 157 y 122 pb  
 AA 2 bandas de 157 y 122 pb

**UCP-2 (A -866 G)**

GG: 363pb  
 AG: 363, 291 Y 72 pb  
 AA: 291 y 72 pb

**UCP-3 (C55T)**

CC: 115pb  
 CT. 115, 70 y 35  
 TT. 70 y 35pb

*Determinación del perfil de lípidos:*

Se tomaron muestras sanguíneas de los sujetos con al menos 12 horas de ayuno, se colectaron en tubos estériles con EDTA. El plasma y el suero serán separados inmediatamente por centrifugación (2500 rpm) durante 20 minutos a 4°C, separado en alícuotas y almacenado a -70°C hasta su utilización. Para la medición de las concentraciones de lípidos plasmáticos, las muestras serán procesadas dentro los tres días siguientes a su recolección.

El colesterol total (CT) y los triglicéridos (TG) se analizarán por métodos enzimáticos (Boehringer Mannheim, Alemania) adaptados a un analizador Hitachi 705. El colesterol HDL (C-HDL) será medido después de la precipitación de las lipoproteínas que contienen apoB mediante la utilización de fosfotungstato/Mg<sup>2+</sup>. Las lipoproteínas de baja densidad (C-LDL) será calculada en las muestras con triglicéridos menores a 400 mg/dL <sup>23</sup>. Todos los ensayos se realizarán bajo un esquema de control de calidad externo (Lipid Standardization Program, Center for Disease Control in Atlanta, GA).

## **CRITERIOS DE INCLUSION.**

### ***PACIENTES VALVULARES***

Pacientes con enfermedad valvular con criterios de corrección quirúrgica independientemente de la técnica quirúrgica empleada intervenidos en el Instituto Nacional de Cardiología “Ignacio Chávez” a partir de marzo del 2010 hasta julio del 2010

Pacientes con enfermedad valvular con etiología reumática, congénita, funcional, endocarditis y degenerativa.

Pacientes con enfermedad valvular programados para cirugía electiva o de urgencia. Con estudios de imagen y laboratorios completos

Pacientes con enfermedad valvular programados para cirugía correctiva con alguna otra patología agregada.

Pacientes sometidos a recambio valvular de manera electiva o de urgencia

Pacientes con enfermedad valvular programados para cirugía correctiva mayores de 45 años

### ***PACIENTES CORONARIOS***

Pacientes con enfermedad coronaria con criterios de corrección quirúrgica independientemente de la técnica empleada y del tipo de hemoducto usado independientemente de la edad intervenidos en el instituto nacional de cardiología "Ignacio Chávez" a partir de marzo del 2010 hasta julio del 2010

Pacientes con enfermedad coronaria, con enfermedad de tronco o su equivalente diabéticos y no diabéticos

Pacientes con fracaso de angioplastia primaria y con estenosis coronarias de alto riesgo

Pacientes con estenosis post stent

Pacientes con trombosis post revascularización

Pacientes programados para cirugía electiva y de urgencia independientemente de su función ventricular

Pacientes sometidos a cambio valvular por disfunción de origen isquémico con o sin revascularización coronaria.

Pacientes programados para cirugía electiva o de urgencia con laboratorios y estudios de imagen completos

### **CRITERIOS DE EXCLUSION**

Pacientes con patología neurológica que contraindique el procedimiento quirúrgico

Pacientes con alteración en las pruebas de función tiroidea

Pacientes que se negaron a participar en el presente estudio

### **ANALISIS ESTADISTICO.**

Las frecuencias tanto alélicas como genotípicas de las variantes de la UCP se obtuvieron por conteo directo. Un análisis de varianza (ANOVA) se utilizó para evaluar el efecto de los genotipos de la UCP sobre el perfil de lípidos y el índice de masa corporal. La asociación entre las variables continuas se llevó a cabo por la correlación de Pearson. Un análisis de regresión logística se utilizó como prueba predictora del estatus de enfermedad cardiovascular de tipo coronaria o valvular. Un valor de  $p \leq 0.05$  fue considerado significativo. Todos los análisis se realizaron con el programa estadístico SPSS v.17 (SPSS Inc. Chicago,IL).



## RESULTADOS:

Se estudiaron 108 pacientes sometidos a cirugía dentro del Instituto Nacional de Cardiología “Ignacio Chávez”, de los cuales 80 pacientes fueron de reemplazo valvular (74.1%) y 28 (25.9%) fueron sometidos a cirugía de revascularización.

En la tabla 2 se muestran las características clínicas de la población en general de los cuales el 59.3% fueron hombres y 40% mujeres. De manera importante encontramos que el 48% del total de la población presentó tabaquismo y valores de presión arterial elevada. Así mismo, se encontraron valores de hipoalfalipoproteinemia ( $35.8 \pm 11.7$ ) por debajo de los valores normales según los parámetros de la ATP.

**Tabla 2.** Parámetros clínicos de la población de estudio en general.

Edad (años)	52.4±15.9
Peso(Kg)	68±12
Talla(m)	1.62±0.087
IMC	25.7±4
Hombres(%)	59.3
Mujeres(%)	40.7
TA sistólica (mmHg)	110.7±12.2
TA diastólica(mmHg)	68.2±11.2
Colesterol Total (mg/dL)	159.6±46.7
Triglicéridos (mg/dL)	156.12±75.8
C-HDL (mg/dL)	35.18±11.67
C-LDL (mg/dL)	92.5±33.1
Glucosa (mg/dL)	104.5±29.5
Frecuencia Cardiaca	74±14.4
Frecuencia Respiratoria	18.5±11.4
Tabaquismo (%)	48
Alcoholismo(%)	24.2
Hipertensión Arterial sistémica (%)	48.1
Diabetes (%)	21.1
Tipo de Cirugía valvular%	74.1
revascularización%	25.9

Cuando se realizó el análisis de las características clínicas de acuerdo al tipo de cirugía que se realizó, encontramos diferencias significativas en diferentes parámetros. Esto es, en la edad de los pacientes sometidos a recambio valvular presentaron una edad menor con respecto a los sometidos a revascularización ( $49.6 \pm 17.1$  vs  $60.1 \pm 7.3$  años,  $p=0.002$ . respectivamente). Los pacientes con revascularización encontramos que el 92.9% fueron hombres mientras que únicamente el 7.7% fueron mujeres ( $p=0.0001$ ), mientras que en los pacientes valvulares los porcentajes fueron similares (52.5% vs 42.6%). En cuanto a los valores de tabaquismo, igualmente se encontraron diferencias significativas, en el caso de los valvulares el porcentaje fue de 41.6% mientras que para los vasculares fue de 66.6% ( $p=0.038$ ), así mismo, también hubo diferencia estadística entre los sujetos con diabetes; los pacientes sometidos a cirugía vascular fueron 22.4% más con respecto a los valvulares. Al realizar el análisis de lípidos, también encontramos diferencias importantes entre ambos grupos, una disminución notable en los valores de C-HDL con respecto a los valvulares ( $31.3 \pm 9.8$  vs  $36.8 \pm 12.1$ ,  $p= 0.048$ ).

Tabla 3. Características clínicas por grupos de estudio.

	<b>Valvulares</b>	<b>Revascularización</b>	<b>P</b>
<b>N=108</b>	(n=80) 74.1%	(n=28) 25.9%	
Edad (años)	49.6± 17.19	60.14±7.31	0.002*
Peso(Kg)	67.43±12.62	69.89±10.39	0.367
Talla(m)	1.61±0.085	1.65±.089	0.066
IMC	25.72±4.27	25.52±3.18	0.820
Hombres	47.5%	92.9%	0.00*
Mujeres	52.5%	7.7%	0.00*
HTA	44.6%	57.1%	0.335
Tabaquismo	41.6%	66.6%	0.038*
Diabetes	14.7%	37.1%	0.016*
<b>Alcoholismo</b>	25%	22.2%	0.778
TA sistólica (mmHg)	109.68±13.06	114.5±8.9	0.170
TA diastólica(mmHg)	67.02±11.93	71.5±8.27	0.071
Colesterol Total (mg/dL)	163.1±48.4	113.4±9	0.231
Triglicéridos (mg/dL)	150.7±75.1	170.5±77.2	0.240
C-HDL (mg/dL)	36.8±12.1	31.3±9.8	0.048*
C-LDL (mg/dL)	93.9±34.0	89.2±31.4	0.557
Glucosa (mg/dL)	101.7±26.4	112.1±36.2	0.113
Frecuencia Cardiaca	75.8±16.0	69±6.1	0.030*
Frecuencia Respiratoria	19.0±13.3	16.9±1.9	0.420

IMC=Índice de masa corporal. p=0.05.

### **ANÁLISIS DE FRECUENCIAS GENOTÍPICAS Y ALELICAS**

En la tabla 4, se muestran las frecuencias tanto genotípicas como alelicas para los 3 polimorfismos estudiados (UCP-1, UCP-2 y UCP-3). En el caso de la UCP-1, encontramos un incremento significativo en los heterocigotos (82.4%) con respecto a los homocigotos para el mismo gen, mientras que para la UCP-3, el

genotipo más abundante fue el CC (46.9%) así como el alelo C (60.9%) con una diferencia significativa con respecto al alelo T(39.1%) ( $p \leq 0.05$ ).

### **EFFECTOS DEL GENOTIPO SOBRE LOS PARAMETROS CLINICOS**

En la tabla 5. Se realizó el análisis de las diferentes variables estudiadas de acuerdo al genotipo de la UCP-1. Del total de los pacientes sometidos a cirugía vascular, el 100% presentaron el genotipo GA, mientras que los pacientes sometidos a cirugía de reemplazo valvular 13.1% fueron GG, 76.3% GA y 10.5% AA. Encontramos una asociación en los parámetros de hipertensión arterial (66.7%), peso ( $71.6 \pm 12.6$  Kg), y en los niveles de lípidos: colesterol (177.6 mg/dL), C-HDL (28.1 mg/dL), C-LDL (119.7 mg/dL) y frecuencia cardiaca (120 l/min) con el genotipo AA de la UCP-1

**Tabla 4.** Frecuencias genotípicas y alelicas de la UCP-1, UCP2 y UCP-3 en la población total estudiada.

Genotipo	<b>UCP-1</b> (%)	Genotipo	<b>UCP-2</b> (%)	Genotipo	<b>UCP-3</b> (%)
<b>GG</b> (n=11)	10.1	<b>GG</b> (n=33)	30.5	<b>CC</b> (n=51)	47.2**
<b>GA</b> (n=89)	82.4*	<b>GA</b> (n=42)	38.9	<b>CT</b> (n=30)	27.7
<b>AA</b> (n=8)	7.4	<b>AA</b> (n=33)	30.5	<b>TT</b> (n=27)	25
Alelos		Alelos		Alelos	
<b>G</b> (n=111)	51.3	<b>G</b> (n=108)	50	<b>C</b> (n=132)	61.1***
<b>A</b> (n=105)	48.7	<b>A</b> (n=108)	50	<b>T</b> (n=84)	38.8

\* $p \leq 0.05$  vs GG y AA

\*\* $p \leq 0.05$  vs CT y TT

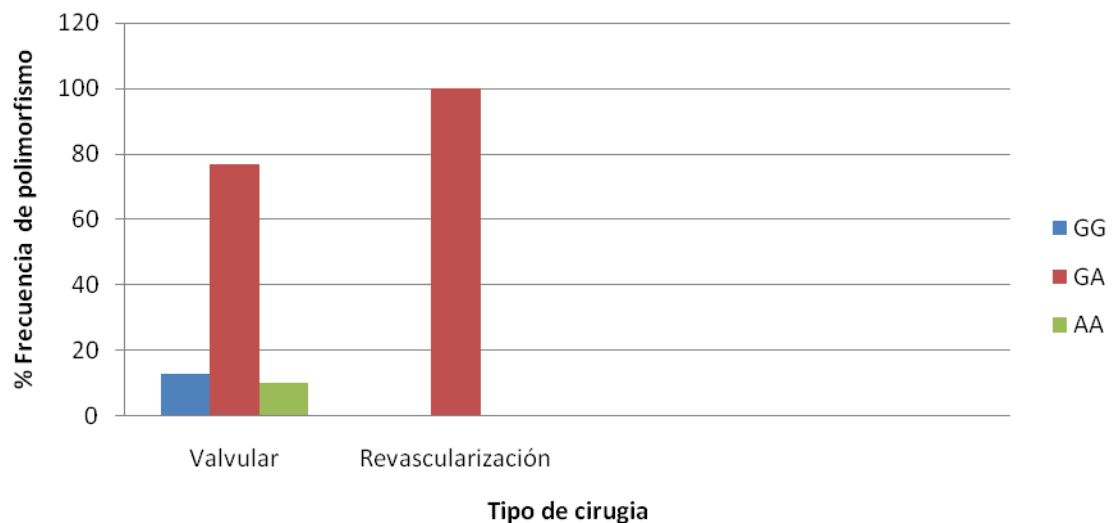
\*\*\* $p \leq 0.05$  vs C vs T

**Tabla 5.** Características clínicas de acuerdo al genotipo de la proteína desacoplante- 1 (UCP-1) para el polimorfismo A-3826G.

<i>Genotipo</i> <i>n=</i>	<b>GG (11)</b>	<b>GA (89)</b>	<b>AA (8)</b>
Tabaquismo( %)	<b>0</b>	<b>50</b>	<b>33.3</b>
Alcoholismo (%)	<b>0</b>	<b>30.8</b>	<b>33.3</b>
Hipertensión Arterial sistémica (%)	<b>20</b>	<b>45</b>	<b>66.7*</b>
Diabetes(%)	<b>0</b>	<b>17.9</b>	<b>0</b>
Tipo de Cirugía Valvular (n=) % Revascularización (n=) %	<b>(11) 100 (0) 0</b>	<b>(61) 68.5 (28) 31.4</b>	<b>(8) 100 (0) 0</b>
Edad (años)	<b>44.2±20.3</b>	<b>54.1±16.7</b>	<b>52.3±5.8</b>
Peso(Kg)	<b>64±8</b>	<b>69.6±13.4</b>	<b>71.6±12.6</b>
Talla(m)	<b>1.58±0.043</b>	<b>1.64±0.099</b>	<b>1.64±0.0709</b>
IMC	<b>25.4±1.95</b>	<b>25.6±4.3</b>	<b>26.6±2</b>
Hombres(%)	<b>40</b>	<b>57.1</b>	<b>75</b>
Mujeres(%)	<b>60</b>	<b>42.9</b>	<b>25</b>
TA sistólica (mmHg)	<b>112±8.4</b>	<b>111.75±10.6</b>	<b>105.7±35</b>
TA diastólica(mmHg)	<b>70±7.1</b>	<b>66.7±13.8</b>	<b>84±5.7</b>
Colesterol Total (mg/dL)	<b>156±42.04</b>	<b>152.65±44.1</b>	<b>177.6±66*</b>
Triglicéridos (mg/dL)	<b>183.6±110.5</b>	<b>153.9±72.4</b>	<b>151±108.8</b>
C-HDL (mg/dL)	<b>34.5±6.4</b>	<b>34.4±10.9</b>	<b>28.16±4.4*</b>
C-LDL (mg/dL)	<b>84.8±28.1</b>	<b>88.3±29.7</b>	<b>119.7±48.2*</b>
Glucosa (mg/dL)	<b>96.2±6.8</b>	<b>102.9±18.7</b>	<b>88.6±5.8</b>
Frecuencia Cardiaca (valor medio)	<b>69.4</b>	<b>72</b>	<b>120*</b>
Frecuencia Respiratoria (valor medio)	<b>16</b>	<b>19.8</b>	<b>18</b>

ANOVA \*p ≤0.05

### Frecuencia del polimorfismos de UCP1 (A-3826G) de acuerdo al tipo de cirugía



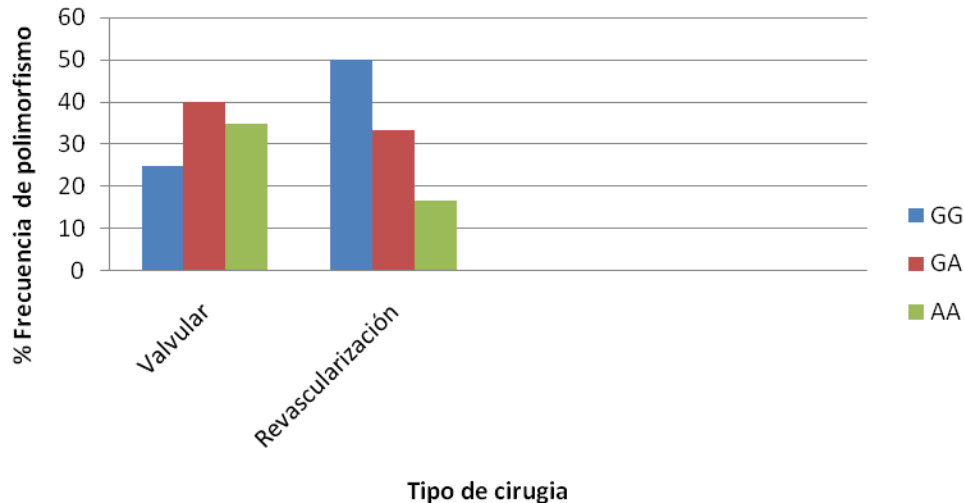
Cuando se realizó el mismo análisis para la UCP-2 (Tabla 6), el genotipo más frecuente en los pacientes sometidos a revascularización fue el GG (50%), además encontramos una asociación con el genotipo GG en los parámetros de HTA (87.5%), diabetes (50%) y un incremento significativo en los valores de C-HDL ( $38.6 \pm 10.4$ ) con respecto a los otros genotipos.

**Tabla 6.** Características clínicas de acuerdo al genotipo de la proteína desacoplante- 2 (UCP-2) para el polimorfismo A-866G

<b>Genotipo n total=</b>	<b>GG (33)</b>	<b>GA (42)</b>	<b>AA (33)</b>
Tabaquismo (%)	50	22.2	37.2
Alcoholismo (%)	12.5	11.1	37.5
Hipertensión Arterial sistémica (%)	87.5*	33.3	62.5
Diabetes (%)	50*	0	12.5
Tipo de Cirugía Valvular (n=) % Revascularización (n=) %	(18) 54.5 (15) 45.4	(34) 80.9 (8) 19.1	(28) 84.8 (5) 15.1
Edad (años)	55.3±14.7	52.6±12.1	52.7±19.5
Peso(Kg)	75.6±6.9*	62.7±12.1	66.6±7
Talla(m)	1.68±0.088	1.6±0.045	1.58±32.2
IMC	26.75±3.77	24.4±3.7	26.3±1.7
Hombres(%)	62.5	50	75
Mujeres(%)	37.5	50	25
TA sistólica (mmHg)	111.75±1.8	106±14.5	110.9±6.6
TA diastólica(mmHg)	75±11.7	71.5±3.8	69.75±10.2
Colesterol Total (mg/dL)	164.9±61.3	152±42.1	158.4±32.2
Triglicéridos (mg/dL)	167.5±105.5	160.2±89.7	158.4±32.2
C-HDL (mg/dL)	38.6±10.4*	32.2±7	35.9±9.2
C-LDL (mg/dL)	101±58.9	93.5±22.7	81.6±33.4
Glucosa (mg/dL)	110.6±23.6	105.6±34.1	94.9±25.9
Frecuencia Cardiaca (valor medio)	75	75.8	71.4
Frecuencia Respiratoria (valor medio)	15.37	17.1	16.7

ANOVA \*p ≤0.05

### Frecuencia del polimorfismos de UCP2 (A-866G) de acuerdo al tipo de cirugía



Finalmente, se realizó el mismo análisis para la UCP-3, dividida por sus genotipos. El genotipo heterocigoto para esta proteína fue el más frecuente (60%) en los pacientes con revascularización, mientras que en los valvulares no hubo diferencias notables.

En cuanto a los valores clínicos, encontramos un mayor porcentaje de pacientes con tabaquismo (66.7%) y HTA (44.4%) en pacientes con genotipo CT, mientras que aquellos pacientes con genotipo CC se encontraron los valores más bajos de TA sistólica (105.9 mmHg), Colesterol total ( $133.8 \pm 27.5$  mg/dL); triglicéridos ( $117.4 \pm 31.7$  mg/dL) así como de C-LDL ( $77.2 \pm 16.4$  mg/dL), mientras que en el mismo genotipo se observaron los valores más altos para el C-HDL ( $38.5 \pm 18.2$ ).

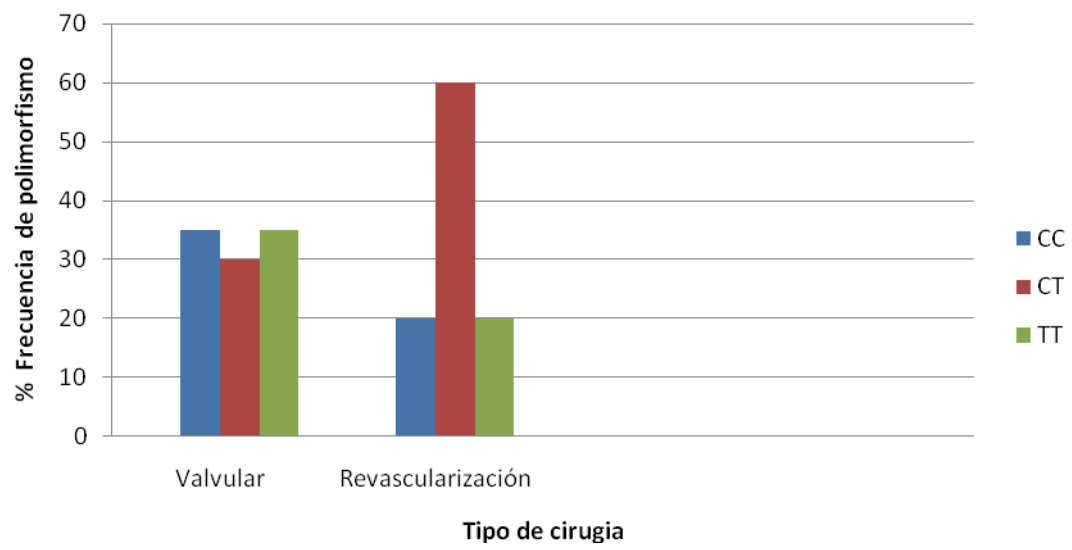


**Tabla 7.** Características clínicas de acuerdo al genotipo de la proteína desacoplante- 3 (UCP-3) para el polimorfismo C-55T

<b>Genotipo n total=</b>	<b>CC (51)</b>	<b>CT (30)</b>	<b>TT (27)</b>
Tabaquismo(%)	57.1	66.7	35.7%
Alcoholismo(%)	28.6	11.1	35.7%
Hipertensión Arterial sistémica(%)	28.6	44.4	35.7%
Diabetes(%)	28.6	11.1	35.7%
Tipo de Cirugía Valvular (n=) % Revascularización(n=) %	(45) 88.2 (6) 11.7	(14) 46.6 (16) 53.4	(21) 77.3 (6) 22.3
Edad (años)	49.7±15.3	58.8±19.3	53.7±14
Peso(Kg)	70.8±10.9	70.4±11.5	72.2±17.6
Talla(m)	1.68±0.11	1.64±0.74	1.64±0.098
IMC	24.8±4.8	26±2.5	26.4±4.6
Hombres(%)	75	53.3	53.3
Mujeres(%)	25	46.7	46.7
TA sistólica (mmHg)	105.9±14.7	120.2±12.7	113±7.2
TA diastólica(mmHg)	64.4±12.4	68.7±24.3	67.1±10.5
Colesterol Total (mg/dL)	133.8±27.5*	159.9±48.4	145±39.6
Triglicéridos (mg/dL)	117.4±31.7*	151.3±59.4	141.4±75.2
C-HDL (mg/dL)	38.5±8.2*	29±8	36.6±13.1
C-LDL (mg/dL)	77.2±16.4*	105.6±39.5	81.6±33.4
Glucosa (mg/dL)	109.1±32.9	101.7±16.1	100.9±21.3
Frecuencia Cardiaca (valor medio)	82.3	73.2	71.4
Frecuencia Respiratoria (valor medio)	18.4	16.6	16.7

ANOVA \*p ≤0.05

### Frecuencia del polimorfismos de UCP3 (C-55T) de acuerdo al tipo de cirugía



## **DISCUSIÓN.**

Es ampliamente conocida y se encuentra perfectamente demostrada la relación multifactorial de enfermedades asociadas con la patología coronaria. Al ser esta una vasculatura de pequeño y mediano calibre sufre al igual que el resto del sistema arterial enfermedad de tipo ateromatosa. En la última década se han identificado plenamente un número de genes implicados en la etiología de las enfermedades cardiovasculares<sup>25</sup>. La intención de este estudio es demostrar una tendencia de polimorfismos de UCPS y su relación con patología coronaria. Se estudio un grupo heterogéneo de pacientes los cuales fueron sometidos a procedimientos quirúrgicos tipo revascularización coronaria independientemente del número y tipo de hemoducto utilizados, así como un grupo de pacientes los cuales se sometieron a cambio valvular independientemente del tipo de válvula implicada, o cambio o recambio por disfunción protésica, o proceso infecciosa, los pacientes que requirieron cambio valvular por insuficiencia de tipo isquémico fueron clasificados en el grupo de coronarios.

De un grupo de 108 pacientes 74.1% fueron sometidos a cirugía de remplazo valvular y un 25.9% se sometieron a revascularización coronaria. Aunque esta última cifra no refleja la incidencia de patología en este instituto ya que un gran número de pacientes son sometidos a otro tipo de tratamiento de tipo intervencionista. Este grupo último grupo presento una tendencia marcada en cuanto a tabaquismo, diabetes mellitus con alteración en la cifra de C-HDL (

$p < 0.05$ ). En cuanto a las características clínicas de la proteína desacoplante-1 (UCP1-1) para el polimorfismo A-3826G.

En el presente trabajo se estudio la relación entre el polimorfismo genético de la proteína desacoplante mitocondrial (UCP) en pacientes los cuales fueron sometidos a cirugía. Los pacientes se dividieron en pacientes con cirugía de reemplazo valvular y cirugía de revascularización. Este tipo de cirugías son las más frecuentes dentro del Instituto Nacional de Cardiología y se refieren a cirugías con diferentes orígenes patológicos. Mientras que la cirugía de reemplazo valvular presenta como común denominador factores no modificables como es el aspecto genético o factores provocados por lesiones debido a patología reumática degenerativa e infecciosa, en el caso de la cirugía de revascularización, los pacientes presentan patologías originadas por factores modificables de riesgo como son la dieta y el ejercicio, los cuales generan principalmente un desequilibrio entre los niveles de lípidos y como consecuencia dislipidemias que son bien conocidas se relacionan con la formación de la placa ateromatosa y que en su progresión nos llevan a una intervención quirúrgica vascular. Estudios recientes han mostrado que las proteínas desacoplantes mitocondriales participan en la regulación del metabolismo energético, en la disipación de energía y en el metabolismo lipídico los cuales pueden modificar su expresión proteica y por ende su funcionalidad de acuerdo a los polimorfismos genéticos presentes en las regiones promotoras o codificantes del DNA que darán lugar a la proteína. En este trabajo se encontró que aquellos pacientes sometidos a cirugía de revascularización presentan una mayor frecuencia del genotipo GA para la UCP-1;

se ha reportado los sujetos que tienen el alelo G presentan bajas concentraciones en los niveles de C-HDL<sup>26</sup>, siendo un factor predisponente de enfermedad aterosclerosa. De manera importante cabe mencionar que la población Mexicana presenta niveles bajos de C-HDL en general. Los estándares internacionales, manejan niveles mínimos por arriba de 40 mg/dL, sin embargo los sujetos sometidos a este tipo de intervención quirúrgica y con el alelo G para esta proteína presentan niveles no solo por debajo a los estándares internacionales, sino los niveles más bajos en relación a los otros genotipos; niveles que se manejan ya de riesgo de formación de aterosclerosis. Además este polimorfismo se asocio con parámetros de obesidad. En nuestros resultados se observó una asociación con un incremento en el peso, así como un aumento de otros parámetros predisponentes de EAC como son colesterol total y C-LDL elevados, así como en los valores de hipertensión arterial ( $p \leq 0.05$ ). El hecho de encontrar dislipidemia en este tipo de pacientes nos indica una posible relación entre este genotipo con la susceptibilidad de formación de placa.

En cuanto a la UCP-2 Los pacientes sometidos a cirugía de revascularización presentan un 66% el genotipo GG el cual se ha reportado asociado con una alta incidencia de diabetes tipo 2<sup>27</sup>, en relación a aquellos sujetos que presentan el alelo A, además en estos pacientes portadores del genotipo GG se observa un aumento en el peso corporal, diabetes, presión arterial sistólica y diastólica ( $p \leq 0.05$ ), niveles aumentados de colesterol total, triglicéridos y C-LDL, todos ellos factores conocidos de riesgo de EAC. Mientras que en los sujetos con cirugía de remplazo valvular el genotipo mas prevalente es el AA los cuales no se asociaron

a factores de riesgo de EAC. Por otro lado, en el caso de la UCP-3, se encontró que el alelo prevalente en los sujetos sometidos a cirugía de revascularización es el C. Diversos trabajos han reportado una asociación de este alelo C con factores de riesgo de EAC <sup>28,29</sup>.

Sin embargo en este trabajo encontramos que el polimorfismo CC se asocia de una manera significativa con bajos niveles de Colesterol Total, Triglicéridos, Colesterol LDL y altos niveles de C-HDL ( $p \leq 0.05$ ) lo que nos podría estar indicando que este polimorfismo podría ser protector para la formación de placa.

Para establecer mejor esta asociación necesitamos tener un tamaño de muestra más grande.

En conclusión, los pacientes sometidos a cirugía de revascularización presentan un aumento en los factores de riesgo que se asocian a diferentes genotipos de las proteínas desacoplantes. Esto es, en el caso de UCP1 -3835 AA, y UCP2 -866GG parecen estar asociados a una mayor susceptibilidad de formación de placa y por ende de ser sometidos a cirugía de revascularización, mientras que la UCP3 -55CC puede tener un efecto protector hacia estos mismo parámetros dislipidemicos y por lo tanto menor probabilidad de intervención quirúrgica.

## BIBLIOGRAFIA

1. Centers for disease control and prevention (CDC). Prevalence of abnormal lipid levels among youths---United States, 1999-2006. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep.* 2010; 59(3):78
2. Makedou KG, Mikhaidilis DP, Makedou A, Illiadis S, Kourtis A, Vavatsi-Christaki N, Papageougious GE. Lipid profile, low density lipoprotein oxidation and ceruloplasmin in the progeny of families with positive history of cardiovascular diseases and/or hyperlipidemia. *Angiology* 2009; 4:455-461.
3. Pischon Tobias. Use of biomarkers in cardiovascular epidemiology. *Disease Markers* 2009; 26:247-263.
4. Kil Soo Kima, Dae-Yeon Chob, Young Joo Kimc, Sun Mi Choid, Jong Yeol Kimd, Seung Uoo Shina, Yoo Sik Yoond. The finding of new genetic polymorphism of UCP-1 A-1766G and its effects on body fat accumulation. *Biochimica et Biophysica Acta* 2005; 1741:149– 155.
5. Muzzio F, Mondazzi U, Sommariva D, Branchi A. Long term effects of low calorie diet on the metabolic syndrome in obese nondiabetic patients. *Diabetes Care* 2005; 28:1485-1486
6. Kopelman PG. Obesity as a medical problem. *Nature* 2000; 404:635-543.
7. Zamboni M, Mazzali G, Zoico E, Harris TB, Meigs JB, Di FV, Fantin F, Bissoli L, Bosello O. Health consequences obesity in the elderly: a review of four unresolved questions. *International Journal of Obesity* 2005; 29:1011-1029.
8. Vasan RS. Cardiac function and obesity. *Heart* 2003; 89:1127–1129.
9. Poirier P, Giles TD, Bray GA, et al. Obesity and cardiovascular disease: pathophysiology, evaluation, and effect of weight loss: an update of the 1997 American Heart Association Scientific Statement on Obesity and Heart Disease from the Obesity Committee of the Council on Nutrition, Physical Activity, and Metabolism. *Circulation* 2006; 113:898–918.

10. Rea TD, Heckbert SR, Kaplan RC, et al. Body mass index and the risk of recurrent coronary events following acute myocardial infarction. *Am J Cardiol* 2001; 88:467–72.
11. M. Krotkiewski, P. Bjorntorp, L. Sjostrom and U. Smith, Impact of obesity on metabolism in men and women. Importance of regional adipose tissue distribution, *J Clin Invest* **72**(3) (1983), 1150–1162.
12. Despres J, Moorjani S, Lupien PJ, Tremblay A, Nadeau A, Bouchard C. Regional distribution of body fat, plasma lipoprotein, and cardiovascular disease. *Arteriosclerosis* 1990; 10:497–511
13. Association of Pericardial Fat With Liver Fat and Insulin Sensitivity After Diet-Induced Weight Loss in Overweight Women. *Obesity* 2010.
14. Visscher TLS, Seidell JC. The public health impact of obesity. *Annu Rev Public Health*; 22:355-375.
15. Schrauwen P, Hoeks J and Hesselink MK. Putative function and physiological relevance of the mitochondrial uncoupling protein-3: involvement in fatty acid metabolism *Progress in Lipid Research* 2006. 45: 17-41.
16. Schrauwen P and Hesselink M. UCP2 and UCP3 in muscle controlling body metabolism. *Journal of Experimental Biology* 2002; 205: 2275-2285.
17. Klingenberg M and Huang SG. Structure and function of the uncoupling protein from Brown adipose tissue. *Biochimica et Biophysica Acta* 1999; 1415: 271- 296.
18. Andrews ZB et al. Uncoupling Protein-2 Decreases the Lipogenic Actions of Ghrelin. *Endocrinology* 2010;
19. Ledesma A, Garcia de Lacoba M and Rial E. Protein family review. The mitochondrial uncoupling proteins. *Genome Biology* 2002; 3: 3015.1-3015.9.
20. Boss O, Samec S, Dulloo A, Seydoux J, Muzzin P, Jacobino JP. Tissue-dependent upregulation of rat uncoupling protein-2 expression in response to fasting or cold. *FEBS Lett* 1997; 412:111–114.
21. Fleury C, Neverova M, Collins S, et al. Uncoupling protein-2: a novel gene linked to obesity and hyperinsulinemia. *Nat Genet* 1997; 15:269 –272



22. Vidal-Puig A, Solanes G, Grujic D, Flier JS, Lowell BB. (1997) UCP3: an uncoupling protein homologue expressed preferentially and abundantly in skeletal muscle and brown adipose tissue. *Biochem Biophys Res Commun.* 235:79–82.
23. DeLong DM, DeLong ER, Wood PD, Lippel K, Rifkind B: A comparison of methods for the estimation of plasma low- and very low-density lipoprotein cholesterol. The Lipid Research Clinics Prevalence Study. *JAMA* 1986; 256: 2372-2377.
24. Kil Soo Kima, Dae-Yeon Chop, Young Joo Kimc, Sun Mi Choid, Jong Yeol Kimd, Seung Uoo Shina, Yoo Sik Yoond. The finding of new genetic polymorphism of UCP-1 A-1766G and its effects on body fat accumulation. *Biochimica et biophysica Acta* 2005;1741:149-155.
25. Chien KR, Braunwald E: *Molecular Basis of Cardiovascular disease: A Companion to Braunwald's Heart Disease*. Philadelphia, WB Saunders, 2004 .
26. Taku Hamada, Kazuhiko Kotani, Narumi Nagai, et al. Low calorie diet induced reduction in serum HDL Cholesterol is ameliorated in obese women with the 3826 G Allele in the uncoupling protein-1 gene. *The Tohoku Journal of Experimental Medicine* 2009;219:337-342.
27. Bulotta A, Ludovico O, Coco A et al. The Common  $-866G/A$  Polymorphism in the Promoter Region of the UCP-2 Gene Is Associated with Reduced Risk of Type 2 Diabetes in Caucasians from Italy. *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism* 2006 90(2):1176–1180.
27. Meirhaeghe A, Amouyel P, Helbecque N, Cottel D, Otabe S, Froguel P, et al. An uncoupling protein 3 gene polymorphism associated with a lower risk of developing type II diabetes and with atherogenic lipid profile in a French cohort. *Diabetologia* 2000;43:1424-8.
28. Hamada T, Kotani K, Fujiwara S, Sano Y, Domichi M, Tsuzaki K, Sakane N. The common  $-55 C/T$  polymorphism in the promoter region of the

uncoupling protein 3 gene reduces prevalence of obesity and elevates serum high-density lipoprotein cholesterol levels in the general Japanese population. *Metabolism Clinical and Experimental* 2008;57: 410–415.

# INSTITUTO NACIONAL DE CARDIOLOGIA "IGNACIO CHAVEZ"

## CONSENTIMIENTO INFORMADO

Nombre del paciente \_\_\_\_\_

Domicilio: \_\_\_\_\_

Teléfono casa: \_\_\_\_\_ cel. \_\_\_\_\_

No. Expediente/afiliación: \_\_\_\_\_

Por medio de la presente doy mi consentimiento para participar de manera voluntaria y sin percepción económica alguna, en el protocolo de investigación intitulado "".

Por lo cual acepto donar que me sea tomada una muestra desangre y de grasa epicardica durante el procedimiento quirúrgico al cual voy a ser sometido. Entiendo que los datos generados así como el nombre (s) de (los) participante (s) son totalmente confidenciales y anónimos.

Me han explicado la importancia y utilidad de la investigación, así mismo he comprendido las explicaciones las cuales se me han dado de manera clara y sencilla, y que el médico que me ha atendido me ha permitido realizar todas las observaciones y me ha aclarado todas las dudas que le he planteado. También comprendo que, en cualquier momento y sin necesidad de dar explicación alguna puedo revocar el consentimiento que ahora presto.

\_\_\_\_\_  
NOMBRE Y FIRMA DEL RESPONSABLE DEL PROYECTO

\_\_\_\_\_  
NOMBRE Y FIRMA DEL PACIENTE

\_\_\_\_\_  
NOMBRE Y FIRMA DEL TESTIGO

\_\_\_\_\_  
NOMBRE Y FIRMA DEL TESTIGO

MEXICO D.F. A \_\_\_\_\_ DEL MES DE \_\_\_\_\_ DE 2010