



UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE MÉXICO
MAESTRIA EN CIENCIAS MÉDICAS, ODONTOLÓGICAS Y DE LA SALUD
FACULTAD DE MEDICINA
DIVISIÓN DE ESTUDIOS DE POSGRADO E INVESTIGACIÓN

INSTITUTO NACIONAL DE CARDIOLOGÍA "IGNACIO CHÁVEZ"

**"IMPLICACIONES DEL POLIMORFISMO DEL RECEPTOR β_3 ADRENÉRGICO Trp64Arg (rs4994) EN LA
SUSCEPTIBILIDAD AL DESARROLLO Y RESPUESTA AL TRATAMIENTO EN FALLA CARDIACA"**

TESIS QUE PARA OPTAR POR EL GRADO DE MAESTRIA EN CIENCIAS MÉDICAS

PRESENTA:

Gian Manuel Jiménez Rodríguez

TUTOR PRINCIPAL:

Dr. Oscar Pérez Méndez

Jefe del Departamento de Biología Molecular

Instituto Nacional de Cardiología "Ignacio Chávez"

MIEMBROS DEL COMITÉ TUTOR

Dr. Héctor González Pacheco

Subjefe del Departamento de Urgencias y Cuidados Coronarios.
Instituto Nacional de Cardiología "Ignacio Chávez"

Dr. José Manuel Fragoso Lona

Investigador en Ciencias Médicas "A"
Instituto Nacional de Cardiología "Ignacio Chávez"

Dra. Alejandra Virginia Contreras

Adscrita al Laboratorio de Nutrigenética y Nutrigenómica del INMEGEN

Ciudad de México Junio de 2017.



Universidad Nacional
Autónoma de México

Dirección General de Bibliotecas de la UNAM

Biblioteca Central



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.

ÍNDICE

	Pág.
I. Antecedentes	3
II. Hipótesis y objetivos	8
III. Material y métodos	9
IV. Resultados	11
V. Discusión	15
VI. Conclusión	17
VII. Bibliografía	18

RESUMEN

ANTECEDENTES

El papel que juega el receptor Beta 3 en el tejido cardiaco permanece en estudio. Se ha relacionado su estimulación con aumento de contractilidad atrial, mejora en la relajación ventricular y efecto cardioprotector. Únicamente se conoce un polimorfismo de este receptor, el Trp64Arg o rs4994. Su frecuencia promedio es de 10 a 19%. Al ubicarse en una región exónica y dar origen a un cambio en la secuencia de aminoácidos, es muy probable que este polimorfismo afecte la función del receptor.

OBJETIVO PRIMARIO

Identificar si la presencia del polimorfismo Trp64Arg del receptor β 3-adrenérgico es mayor en pacientes con insuficiencia cardiaca aguda comparado con la frecuencia reportada en la bibliografía en pacientes sanos.

MATERIAL Y MÉTODOS

Estudio observacional, con 338 sujetos con falla cardiaca aguda mayores de 18 años y de ambos sexos. El análisis e identificación del polimorfismo se realizó por medio del método de reacción en cadena de la polimerasa (PCR) en tiempo real

RESULTADOS

El promedio de fracción de eyección del ventrículo izquierdo fue de $38.8\% \pm 13.7\%$. El total de pacientes homocigotos para el alelo considerado nativo (Trp/Trp) fue de 190 (56.2%). Se identificaron además 126 (37.3%) pacientes heterocigotos (Trp/Arg) y 22 (6.5%) homocigotos con el polimorfismo (Arg/Arg). El total de pacientes con el alelo raro fue del 43.7%. No se encontraron diferencias significativas en la frecuencia de obesidad, diabetes mellitus tipo 2, hipertensión arterial, fibrilación auricular, elevación de colesterol LDL y triglicéridos.

CONCLUSIÓN

Se identificó una frecuencia elevada de portadores del alelo menor del polimorfismo Trp64Arg (rs4994) en pacientes con insuficiencia cardiaca aguda del 43.7%, de más del doble de lo reportado para la población general. Esta observación implica la realización de nuevos estudios destacando la posibilidad de que este polimorfismo tenga significado clínico en las múltiples variedades de presentación de la insuficiencia cardiaca.

ANTECEDENTES

La insuficiencia o falla cardíaca es un síndrome caracterizado por síntomas y signos típicos causados por una alteración cardíaca estructural o funcional que lleva a la reducción del gasto cardíaco y/o presiones cardíacas de llenado elevadas. Actualmente se clasifica según el estado de la fracción de eyección del ventrículo izquierdo (FEVI) en falla cardíaca con fracción de eyección preservada (>50%), reducida (<40%) o en rango intermedio (40-50%).¹ La prevalencia de insuficiencia cardíaca es del 1 al 2% de la población general en países desarrollados, alcanzando hasta el 10% en los mayores de 70 años.² Desde el inicio de la edad adulta hasta los 79 años, el predominio de la enfermedad es en hombres, igualándose en ambos sexos a partir de los 80 años.³ Hasta la última actualización de 2016, se reportaron en Estados Unidos 5.7 millones de pacientes con insuficiencia cardíaca. Aproximadamente, el 50% de los pacientes con este diagnóstico mueren a los 5 años luego de su primer internamiento, el costo de la atención de este padecimiento es en promedio de 30.7 billones de dólares al año.⁴ La mortalidad a 30 días es 10 a 12% y la frecuencia de readmisión hospitalaria en el mismo periodo es de 20 a 25%.³

El registro europeo más reciente, reportado en la Guía Europea de Insuficiencia Cardíaca del 2016 (ESC-HF Pilot Study) señala que la mortalidad a 12 meses por todas las causas en pacientes estables y hospitalizados por esta patología es de 17 y 7%, respectivamente. La mayor parte de las muertes en estos pacientes son por causa cardiovascular, principalmente muerte súbita o agudización de la enfermedad.¹

En el caso de nuestro país, con la transición epidemiológica, la mortalidad temprana de pacientes con infarto agudo del miocardio (88,144 muertes al 30 de noviembre del 2016) y la mortalidad general por enfermedades crónicas han disminuido, por lo que se han incrementado los casos de insuficiencia cardíaca.^{5,6}

La insuficiencia cardíaca puede clasificarse de distintas maneras, una de ellas la divide en aguda y crónica, que difieren, entre otras cosas, en el tipo de tratamiento, así como en el pronóstico. En el

caso particular de la insuficiencia cardiaca crónica, su pronóstico ha mejorado en las últimas 3 décadas. En contraste, la presentación aguda aún tiene una morbimortalidad elevada.⁷

No existe acuerdo sobre el modo de clasificación de la insuficiencia cardiaca según su etiología, dependiendo del tipo de falla cardiaca se han relacionado distintas causas a su aparición, asimismo se identifican importantes cambios en la causa de la patología de acuerdo a la región geográfica en la que el paciente se encuentre. La causa más frecuentemente reportada (50%) en la literatura es la isquémica.⁸ Sin embargo, también se reportan las siguientes: alteraciones valvulares, enfermedades crónicas como la hipertensión arterial sistémica, arritmias, miocardiopatías, enfermedades infecciosas, toxicidad por medicamentos y radiación, entre otras.¹

Las causas más comunes de descompensación de la insuficiencia cardiaca crónica son: arritmias supraventriculares (26.9%), infecciones (25.3%) y nuevo evento isquémico coronario o crisis hipertensiva (12%).^{9,10}

Existe gran cantidad de arsenal terapéutico para el manejo de los pacientes con insuficiencia cardiaca, tanto crónica como aguda, manejo médico (diuréticos, vasodilatadores, beta bloqueadores, inotrópicos, vasopresores, etc.), celular (terapia de regeneración celular, implantación de células pluripotenciales, etc.), mecánico (dispositivos de asistencia ventricular), quirúrgico, apoyo psicológico, rehabilitación cardiaca, entre otros.^{1,7,11,12}

En años recientes también se han descrito los beneficios de individualizar el tratamiento no sólo por el tipo de insuficiencia cardiaca y tipo de paciente, sino también por su perfil biológico y variantes genéticas. En este sentido, un estudio reciente reportó que los pacientes afroamericanos con el genotipo TT de la subunidad $\beta 3$ de la proteína G (Gene ID: Gene ID: 2784, Official Symbol GNB3) se benefician del tratamiento combinado de isosorbide-hidralazina en comparación con los portadores del alelo C que no se ven beneficiados por este tratamiento.¹³

La activación del sistema nervioso simpático juega un factor fundamental en la insuficiencia cardíaca. En este contexto, el receptor adrenérgico β_1 es el más expresado (60-80%) en el músculo cardíaco y su estimulación aumenta la fuerza y frecuencia de la contracción. El receptor β_2 se distingue del β_1 por su afinidad por agonistas selectivos y representa hasta el 20-40% de la población de receptores β , destacándose que en casos de insuficiencia cardíaca crónica esta frecuencia puede verse muy alterada. La estimulación de este receptor puede tener efecto inotrópico negativo en su forma fosforilada. A diferencia del receptor adrenérgico β_1 que al activarse promueve apoptosis, se ha reportado que el receptor β_2 tiene efecto antiapoptótico.^{14,15}

En los casos de insuficiencia cardíaca crónica, se ha descrito una disminución de la expresión de receptores β_1 , así como desacoplamiento de la proteína G de los β_1 y β_2 . Respecto a los receptores β_3 , se sabe que se encuentra sobreexpresados en los pacientes con insuficiencia cardíaca crónica, pero se conoce poco acerca del significado de dicha sobreexpresión.¹⁶

El papel que juega el receptor β_3 en el tejido cardíaco permanece en estudio. Este receptor se ha ubicado también en tejido adiposo, colon, vejiga, uréteres, vasos sanguíneos y miometrio. Se ha relacionado su estimulación con aumento de contractilidad atrial, mejora en la relajación ventricular y efecto cardioprotector.¹⁷⁻²⁰

El receptor β_3 adrenérgico contiene 396 aminoácidos, la porción N-terminal es extracelular y se encuentra glucosilada mientras que la porción C-terminal es intracelular.²¹ Al igual que los β_1 y β_2 , está ligado a proteína G, es serpentiforme y cuenta con 7 dominios transmembrana.²¹ Comparte únicamente entre el 40 y el 50% de la secuencia de aminoácidos de los receptores β_1 y β_2 .¹⁸ En los miocitos atriales, la activación del receptor β_3 provoca fosforilación de canales de calcio con aumento en el transporte del mismo, mientras que en los miocitos ventriculares estimulan la producción de óxido nítrico (NO) a través de la activación de la sintetasa de óxido nítrico endotelial.²¹ La estimulación β_3 tiene efecto inotrópico negativo en los miocitos ventriculares.^{17,18} En múltiples estudios de pacientes con insuficiencia cardíaca se ha encontrado que los agonistas β_3 no tienen efecto inotrópico negativo cuando la patología está establecida.²²

Se ha propuesto que la activación β_3 puede considerarse similar al “bloqueo β_1 endógeno” debido a su potencial efecto inotrópico negativo y protector en el miocardio.²⁰ A pesar de que se ha relegado la función y efecto del receptor β_3 a órganos distintos al cardíaco, existen 3 razones primordiales para estudiar sus potenciales terapéuticos a este nivel. Primero, se ha demostrado que la expresión de este receptor en voluntarios sanos puede mediar respuestas fisiológicas.¹⁸ Segundo, el receptor presenta regulación al alza (“up regulation”) en 2 a 3 veces su magnitud mientras que el β_1 presenta regulación a la baja (“down regulation”).²³ Tercero, el tratamiento con beta bloqueadores convencionales aumenta la expresión de los receptores β_3 . La mejora obtenida en los pacientes que reciben tratamiento con betabloqueadores de tercera generación como nebivolol es parcialmente debida al efecto inotrópico negativo relacionado con la producción de óxido nítrico relacionada a la estimulación β_3 .^{24,25}

Por lo anterior, la estimulación de los receptores adrenérgicos β_3 , su sobreexpresión o una mayor respuesta del receptor al unirse a su ligando (p.ej., aumento de la afinidad) podría aportar cierto beneficio al paciente con insuficiencia cardíaca crónica. En este sentido, el primer estudio aleatorizado en el que se administró un agonista β_3 (Mirabegron) a pacientes con insuficiencia cardíaca crónica (BEAT-HF trial) reportó que pacientes con FEVI menor de 40% medida con tomografía, presentaron mejoría de la función ventricular respecto a los que recibieron placebo.²⁶

El aumento o pérdida de afinidad/función podría estar relacionado con un polimorfismo del gen que codifica para el receptor β_3 . Únicamente se conoce un polimorfismo de este receptor, el Trp64Arg o rs4994 (5387 T>C), localizado en 8p11.23, con la siguiente secuencia: 3'CCTGCTGGTCATCGTGGCCATCGCCTGGACTCCGAGACTCCAGACCATGAC5'. Se ha reportado con una frecuencia promedio de expresión del alelo menor (C) de 10 a 19% o de hasta el 31% en Indios Pima.^{27,28} Su expresión se ha relacionado con aumento en la frecuencia de aparición de resistencia a la insulina, obesidad, dislipidemia, hiperuricemia, enfermedad arterial coronaria y respuesta miocárdica contráctil alterada (Tabla 1).^{23,29-33} Al ubicarse en una región exónica y dar origen a un cambio en la secuencia de aminoácidos de la proteína, es muy probable que este polimorfismo afecte la función del receptor y, en consecuencia, del músculo cardíaco. Sin

embargo, no se han llevado a cabo estudios sobre la frecuencia del polimorfismo en pacientes con insuficiencia cardiaca.

TABLA 1. Frecuencia del polimorfismo Trp64Arg (rs4994) del receptor β 3-adrenérgico reportada en estudios previos.

Autor y año de publicación	Patologías de la población del estudio	n	Frecuencias del polimorfismo en sanos
Walston, 1995	Diabetes mellitus	642	31%
Cruz, 2010	Síndrome metabólico y diabetes mellitus	1455	17%
Burguete-García, 2014	Síndrome metabólico y diabetes mellitus	1499	7.29%
Kumar, 2014	Cardiopatía isquémica	800	21 %
Fatima, 2016	Hiperuricemia	3875	20%
Sakane, 2016	Intolerancia a la glucosa	110	24.8%

Nota: En algunos de los estudios se reportan poblaciones de distintas regiones geográficas, se reportan en esta tabla las frecuencias más altas referidas solo en sanos.

HIPÓTESIS

La presencia del polimorfismo Trp64Arg (rs4994) del receptor β 3-adrenérgico es mayor en pacientes con insuficiencia cardiaca aguda comparado con la frecuencia reportada en la bibliografía en pacientes sanos.

OBJETIVO PRIMARIO

Identificar si la presencia del polimorfismo Trp64Arg (rs4994) del receptor β 3-adrenérgico es mayor en pacientes con insuficiencia cardiaca aguda comparado con la frecuencia reportada en la bibliografía en pacientes sanos.

OBJETIVOS SECUNDARIOS

Identificar si la expresión del polimorfismo Trp64Arg (rs4994) del receptor β 3-adrenérgico, en pacientes con insuficiencia cardiaca aguda se relaciona con la aparición de fibrilación auricular, arritmias malignas (fibrilación ventricular y taquicardia ventricular), mortalidad a 6 meses, niveles de péptido cerebral natriuretico (BNP), insuficiencia renal aguda y choque cardiogénico.

Identificar si la expresión del polimorfismo Trp64Arg (rs4994) del receptor β 3-adrenérgico, en pacientes con insuficiencia cardiaca aguda se relaciona con mayor estancia hospitalaria.

Identificar si la expresión del polimorfismo Trp64Arg (rs4994) del receptor β 3-adrenérgico, en pacientes con insuficiencia cardiaca aguda es diferente según el grado de función ventricular dividiendo esta en 3 grupos diferentes: FEVI preservada (>50%), reducida (<40%) o en rango intermedio (40-50%).

MATERIAL Y MÉTODOS

Se trata de un estudio observacional, ambispectivo, descriptivo con un total de 338 sujetos mayores de 18 años y de ambos sexos, que ingresaron al Instituto Nacional de Cardiología “Ignacio Chávez” en el periodo de enero de 2012 a noviembre de 2016, con diagnóstico de insuficiencia cardiaca aguda de acuerdo a la definición de la última Guía Europea de Insuficiencia Cardiaca de 2016.¹ Previo consentimiento informado se tomó muestra sanguínea por venopunción dentro de las primeras 48 horas del ingreso del paciente (total de 30mL para determinación de laboratorios generales y tubo EDTA para búsqueda del polimorfismo), se separó el suero al plasma del paquete celular y se almacenó a -70°C para su posterior análisis genético.

La extracción del ADN se realizó con técnica de extracción por sales por método de Lahiri.³⁴ Posteriormente se cuantificó el ADN extraído por medio del espectrofotómetro “NanoDrop 1000” (Thermo Fisher Scientific). También se realizó verificación de la integridad del DNA con gel de electroforesis al 1%. Se realizaron los cálculos pertinentes para obtener alícuotas a una concentración de 10 ng/μL. El análisis e identificación del polimorfismo se realizó por medio del método de reacción en cadena de la polimerasa (PCR) en tiempo real (Master Mix, Applied Biosystems de Thermo Fisher Scientific) con ensayo TaqMan con la sonda C__2215549_20 de Thermo Fisher Scientific, reportada en la biblioteca de la National Center for Biotechnological Information (NCBI) con la secuencia de referencia: NM_000025.2; según las especificaciones del fabricante. Se corroboró el equilibrio de Hardy-Weinberg en la distribución (χ^2 , $p=0.856$).

Se realizó ecocardiograma transtorácico a 365 de los 368 pacientes, determinando las principales variables de interés, aunque no se realizaron todas las mediciones en todos los pacientes por encontrarse severamente enfermos o sin condiciones para completar los estudios. La determinación de la FEVI fue la variable más estudiada (365 de los 368 pacientes).

La definición de falla renal aguda fue la reducción súbita de la función renal dentro de un periodo de 48 horas, definido por un incremento absoluto en la creatinina sérica igual o mayor a 0.3 mg/dL

o un incremento igual o mayor al 50%, o una reducción en el volumen urinario menor a 0.5 mL/Kg.h⁻¹ por más de 6 horas.³⁵

Para el análisis estadístico de los datos obtenidos de cada variable se realizó test de normalidad de Kolmogorov-Smirnov. No se identificó dicha distribución en los datos obtenidos por lo que se realizó la prueba de U de Mann-Whitney (para variables no paramétricas). El análisis se realizó con el software STATA versión 13.0.

RESULTADOS

Las características basales de los pacientes incluidos en el estudio se presentan en la Tabla 1. La media de edad de la población fue de 59 años \pm 14.2 y con predominio en el sexo masculino. La media de índice de masa corporal (IMC) fue de 26.6 \pm 4.4 Kg/m². La frecuencia de hipertensión arterial y diabetes mellitus tipo 2 fue de 52.4% y 37.6%, respectivamente. La etiología principal de la aparición de insuficiencia cardiaca aguda fue la isquémica en 199 pacientes (58.8%), la FEVI fue de 38.8% \pm 13.7%. De los 338 pacientes, únicamente 6 no tuvieron ecocardiograma debido a muerte por choque cardiogénico antes de la realización de ecocardiograma. Al separar a los pacientes por el grado de afección de la FEVI se encontró a 199 pacientes (58.8%) con FEVI baja, 71 (21.0%) con FEVI en rango intermedio y 62 (18.3) con FEVI normal. Únicamente 36 enfermos (10.7%) desarrolló fibrilación auricular. Un total de 110 (32.5%) pacientes presentaron falla renal aguda al ingreso.³⁶ Se destaca que no todos los pacientes contaban con todos los parámetros ecocardiográficos medidos, así como que el modo de medir la relajación ventricular no fue estandarizado para todos los pacientes, motivo por el que no se agregó como variable. Otras variables se presentan en la Tabla 2.

El total de pacientes homocigotos para el alelo considerado nativo (Trp/Trp) fue de 190 (56.2%). Se identificaron además 126 (37.3%) pacientes heterocigotos (Trp/Arg) y 22 (6.5%) homocigotos con el polimorfismo (Arg/Arg). El total de pacientes con el alelo raro fue del 43.7% (Tabla 3).

TABLA 2. Características basales de los pacientes con insuficiencia cardiaca aguda total (n=338).

VARIABLE	N	n	% / DE
Sexo masculino (n), %	338	244	72.2
Edad media, DE	338	58.9	±14.2
IMC media, DE	338	25.5	±4.4
TAM (mmHg) media, DE	338	90.0	±17.0
HAS n, %	338	177.0	52.4
DM2 n, %	338	17.0	37.6
Cardiopatía isquémica n, %	338	199.0	58.9
Na (mEq/L) media, DE	338	137.0	± 5.1
K (mEq/L) media, DE	338	4.4	± 0.7
BUN (mg/dL) media, DE	338	29.5	±17.9
Creatinina(mg/dL) media, DE	338	1.6	± 1.3
Hb (g/dL) media, DE	338	13.4	±2.3
Colesterol total (mg/dL) media, DE	336	141.0	± 48.4
HDL (mg/dL) media, DE	336	33.9	±11.8
LDL (mg/dL) media, DE	336	90.0	±39.6
Triglicéridos (mg/dL) media, DE	336	124.0	± 68.2
PCR (mg/L) media, DE	324	52	±63
BNP (pg/mL) media, DE	267	10,934.4	±10,814.9
Estancia intrahospitalaria (días) media, DE	338	16.2	±13.0
Falla renal aguda n, %	338	110	32.5
Fibrilación auricular n, %	338	36	10.6
Mortalidad a 6mesesn, %	338	41	12.1
Clase funcional (NYHA)	338		
II n, %		215	63.6
III n, %		99	29.3
IV n, %		24	7.1
Parámetros ECO			
FEVI (%) media, DE	335	38.8	±13.7
SVI (mm) media, DE	178	10.5	±2.5
PP (mm) media, DE	178	10.5	±2.3
DSVI (mm) media, DE	187	49.9	± 11.8
DDVI (mm) media, DE	185	39.	±12.2

BNP: Péptido cerebral natriurético; DDVI: diámetro diastólico del ventrículo izquierdo; DM2: Diabetes Mellitus tipo 2; DSVI: Diámetro sistólico del ventrículo izquierdo; FEVI: Fracción de eyección del ventrículo izquierdo; HAS: Hipertensión arterial sistémica; Hb: Hemoglobina; HDL: lipoproteína de alta densidad; IMC: Índice de masa corporal; K:Potasio; LDL: Lipoproteína de baja densidad;Na: Sodio; PCR: proteína C reactiva;PP: Pared posterior del ventrículo izquierdo; SVI: Grosor del septum interventricular;TAM: Tensión arterial media.

Tabla 3. Genotipo

GENOTIPO	N	%
Trp/Trp	190	56.2
Trp/Arg	126	37.2
Arg/Arg	22	6.51
Total	338	100
Trp/Arg + Arg/Arg	148	43.7

Se compararon las variables objetivo del estudio entre los pacientes portadores del alelo de menor frecuencia (64Arg) contra los homocigotos Trp64Arg (Tabla 4). No se encontraron diferencias significativas en la frecuencia de obesidad, diabetes mellitus tipo 2, hipertensión arterial, fibrilación auricular, elevación de colesterol LDL y triglicéridos. En contraste, se identificaron diferencias estadísticamente significativas en los valores de colesterol HDL ($p=0.023$). Se observó además una gran variabilidad en los valores de péptido cerebral natriurético (BNP) en ambos grupos. Al separar a los pacientes según su clase funcional al ingreso (NYHA), no se encontraron diferencias en ambos grupos únicamente una tendencia en los severamente afectados con clase funcional NYHA IV. En el comparativo de estancia intrahospitalaria no se observaron diferencias. Al comparar la mortalidad 6 meses se destaca que solamente se cuenta con el seguimiento de 259 pacientes, observándose mayor mortalidad en los pacientes que no presentan el polimorfismo ($n=26$, 13.7%), sin embargo, sin significancia estadística (Tabla 4). No se encontraron diferencias estadísticamente significativas en la respuesta al tratamiento de los pacientes con el polimorfismo.

Tabla 4. Comparación por genotipos.

Variable		Trp/Trp(n=190)		Trp/Arg + ArgArg (n=148)		p
Sexo	Hombres (n) %	134	70.5	109	73.6	0.56
Edad	media DE	60.03	±13.0	57.64	±15.5	0.20
ÍMC	media DE	26.	±4.2	26.6	±4.6	0.95
TAM	media DE	91.9	±17.8	88.5	±15.0	0.08
HAS	n, %	104.0	54.7	72	48.6	0.22
DM2	n, %	73	38.4	54	36.4	0.71
Cardiopatía isquémica	n, %	77	40.5	86	58.1	0.80
Na ⁺ (mEq/L)	media DE	137	±5.5	136.9	±4.6	0.97
K ⁺ (mEq/L)	media DE	4.5	±0.8	4.4	±0.7	0.06
BUN (mg/dL)	media DE	30.9	±18.1	27.8	± 17.6	0.09
Creatinina (mg/dL)	media DE	1.53	±1.2	1.6	±1.5	0.77
Hb (g/dL)	media DE	13.3	±2.4	13.5	±2.2	0.70
Colesterol total (mg/dL)	media DE	136	±44.4	146	±52.8	0.13
HDL(mg/dL)	media DE	32.7	±11.7	35.4	±11.8	0.02
LDL (mg/dL)	media DE	88.15	±37.2	92	±42	0.37
Triglicéridos (mg/dL)	media DE	119.6	±56.5	58.37	±71.8	0.34
PCR (mg/dL)	media DE	47.1	±56.8	58.37	±71.8	0.35
BNP (pg/mL)	media DE	11,027	±10,690	10,825	±11,001	0.57
Estancia hospitalaria	media DE	17	±14.0	16	±11.8	0.90
Falla renal aguda	n, %	62	32.6	48	32.4	0.68
Fibrilación auricular	n, %	20	10.5	16	10.8	0.93
Mortalidad a 6meses	n, %	26	13.7	16	10.1	0.51
Clase funcional (NYHA)						
II	n, %	114	60	97	65.5	0.93
III	n, %	56	29.4	44	30.4	0.88
IV	n, %	18	9.4	8	5.4	0.08
Parámetros ECO						
FEVI (%)	media DE	38.5	±13.9	39.2	±13	0.63
SVI (mm)	media, DE	11	±2.1	10	± 2.8	0.09
PP (mm)	media, DE	11	± 2.1	10	±2.5	0.33
DSVI (mm)	media, DE	51	±10.4	48	±13.1	0.89
DDVI (mm)	media, DE	40	±11.5	39	±13.1	0.12

IMC: Índice de masa corporal, TAM: Tensión arterial media, HAS: Hipertensión arterial sistémica, DM2: Diabetes Mellitus tipo 2, Na: Sodio, K=Potasio, Hb: Hemoglobina, HDL: lipoproteína de alta densidad, LDL: Lipoproteína de baja densidad, PCR: proteína C reactiva, BNP: Péptido cerebral natriurético, FEVI: Fracción de eyección del ventrículo izquierdo, SVI: Grosor del septum interventricular, PP: Pared posterior del ventrículo izquierdo, DSVI: Diámetro sistólico del ventrículo izquierdo, DDVI: diámetro diastólico del Ventrículo izquierdo.

DISCUSIÓN

El receptor β_3 adrenérgico se expresa principalmente en tejido adiposo, sin embargo, su identificación en vasos sanguíneos y miocardio ha potencializado la investigación sobre las posibles contribuciones de su estimulación en estos tejidos. A diferencia de los receptores β_1 y β_2 , el receptor adrenérgico β_3 presenta un efecto protector al ser estimulado.^{20,36} Se relaciona también con la función contráctil y de relajación ventricular (generación de ON).^{20,23,37} Por estas razones, se estudió la potencial diferencia en los grados de FEVI y la clase funcional al ingreso hospitalario, sin encontrarse significancia estadística.

Se ha relacionado la presencia del polimorfismo Trp64Arg (rs4994) con incremento en el ÍMCM y aumento de peso, con respuesta alterada a intervenciones dietéticas y de ejercicio además de que se reporta aumento en la frecuencia de enfermedad coronaria.^{30,31,38,39} Se identificaron mayores niveles de HDL en los pacientes con el polimorfismo (32.6 vs. 35.36, $p=0.02$). Sin embargo, se han reportado meta-análisis con una asociación pobre en el valor clínico de la presencia del polimorfismo.^{40,41}

El principal aporte de este estudio es la elevada frecuencia de portadores del alelo de riesgo 64Arg en pacientes con insuficiencia cardiaca aguda (43.7%) en comparación con la reportada para la población general que se encuentra entre el 10 y el 20%.^{27,28,42-44} El diseño del estudio no permite concluir que existe una asociación causal entre el alelo 64Arg y la insuficiencia cardiaca aguda.

A pesar de que se ha reportado previamente la asociación del polimorfismo con el índice de masa corporal, Hipertensión arteria sistémica y diabetes mellitus tipo 2 en este estudio no se encontró tal asociación. En cambio, el perfil de lípidos se encontró significativamente alterado a expensas de valores ligeramente elevados de HDL en los portadores del alelo 64Arg.

Con estos resultados se promueve la realización de nuevos estudios en los que se busque identificar si la elevada frecuencia del polimorfismo encontrada en este trabajo puede tener una asociación causal y/o detrimental en la función ventricular de los pacientes con insuficiencia cardiaca aguda. Lo anterior con la base teórica de que el receptor β_3 se relaciona con la función contráctil y de relajación ventricular (generación de óxido nítrico)^{20,23,37}

Durante la realización de este protocolo se presentaron múltiples cambios en las directrices de diagnóstico de la insuficiencia cardiaca, se actualizó la Guía Europea y se establecieron nuevos estándares para la medición de la función diastólica misma que no pudo ser aplicada en este trabajo debido a que los pacientes se encontraban críticamente enfermos en muchas ocasiones y a que no se contaban con ésta nueva estandarización para la medición de la función diastólica.^{1,45}

CONCLUSIÓN

Se identificó una frecuencia elevada de portadores del alelo menor del polimorfismo Trp64Arg (rs4994) en pacientes con insuficiencia cardiaca aguda del 43.7%, de más del doble de lo reportado para la población general. Esta observación implica la realización de nuevos estudios destacando la posibilidad de que este polimorfismo tenga significado clínico en las múltiples variedades de presentación de la insuficiencia cardiaca. Una limitación importante del estudio fue la imposibilidad de comparar la función de relajación ventricular que potencialmente es la más alterada en los portadores del polimorfismo debido a la aparente función del receptor β_3 a este nivel.

BIBLIOGRAFÍA

1. Ponikowski P, Voors AA, Anker SD, et al. 2016 ESC Guidelines for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure. *Eur Heart J*. 2016;37(27):2129-2200m. doi:10.1093/eurheartj/ehw128.
2. Mosterd A, Hoes AW. Clinical epidemiology of heart failure. *Heart*. 2007;93(9):1137-1146. doi:10.1136/hrt.2003.025270.
3. Braunwald E. Heart failure. *JACC Hear Fail*. 2013;1(1):1-20. doi:10.1016/j.jchf.2012.10.002.
4. Mozaffarian D, Benjamin EJ, Go AS, et al. *Heart Disease and Stroke Statistics-2016 Update a Report from the American Heart Association*. Vol 133.; 2016. doi:10.1161/CIR.0000000000000350.
5. INEGI. <http://www3.inegi.org.mx/sistemas/sisept/Default.aspx?t=mdemo107>. Published 2016.
6. Ensanut. Ensanut 2012. *Inst Nac Salud Pública*. 2012:200. doi:10.1017/CBO9781107415324.004.
7. Mentz RJ, O'Connor CM. Pathophysiology and clinical evaluation of acute heart failure. *Nat Rev Cardiol*. 2015;13(1):28-35. doi:10.1038/nrcardio.2015.134.
8. Segovia Cubero J, Alonso-Pulp?n Rivera L, Pereira Moral R, Silva Melchor L. Heart failure: Etiology and approach to diagnosis | Etiolog?a y evaluaci?n diagn?stica en la insuficiencia card?aca. *Rev Esp Cardiol*. 2004;57(3):86-95. doi:10.1157/13059107.
9. Logeart D, Isnard R, Resche-Rigon M, et al. Current aspects of the spectrum of acute heart failure syndromes in a real-life setting: the OFICA study. *Eur J Heart Fail*. 2013;15(4):465-476. doi:10.1093/eurjhf/hfs189.
10. Rocha BML, Menezes Falc??o L. Acute decompensated heart failure (ADHF): A comprehensive contemporary review on preventing early readmissions and postdischarge death. *Int J Cardiol*. 2016;223:1035-1044. doi:10.1016/j.ijcard.2016.07.259.
11. Mangini S, Alves BR, Silvestre OM, et al. Heart transplantation: review. *Einstein (Sao Paulo)*. 2015;13(2):310-318. doi:10.1590/S1679-45082015RW3154.
12. I PMP, li RM. Surgical treatment of heart failure : a hot topic. 2011;129(3):127-129.
13. McNamara DM, Taylor AL, Tam SW, et al. G-protein beta-3 subunit genotype predicts enhanced benefit of fixed-dose isosorbide dinitrate and hydralazine: Results of A-HeFT. *JACC Hear Fail*. 2014;2(6):551-557. doi:10.1016/j.jchf.2014.04.016.
14. Muthumala A, Drenos F, Elliott PM, Humphries SE. Role of ?? adrenergic receptor polymorphisms in heart failure: Systematic review and meta-analysis. *Eur J Heart Fail*. 2008;10(1):3-13. doi:10.1016/j.ejheart.2007.11.008.
15. Biolo a, Rosa a S, Mazzotti NG, et al. The role of adrenergic receptor polymorphisms in heart failure. *Braz J Med Biol Res*. 2006;39(10):1281-1290.

<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17053838>.

16. Lohse MJ. b-Adrenoceptor polymorphisms and heart failure. *Trends Mol Med*. 2004;10(2):55-58.
17. Skeberdis VA, Gendvilieneeta V, Zablockaiteta D, et al. beta(3)-adrenergic receptor activation increases human atrial tissue contractility and stimulates the L-type Ca current. *J Clin Invest*. 2008;118(0021-9738 (Print)). doi:10.1172/JCI32519DS1.
18. Gauthier C, Tavernier G, Charpentier F, Langin D, Le Marec H. Functional beta3-adrenoceptor in the human heart. *J Clin Invest*. 1996;98(2):556-562. doi:10.1172/JCI118823.
19. Trochu JN, Leblais V, Rautureau Y, et al. Beta 3-adrenoceptor stimulation induces vasorelaxation mediated essentially by endothelium-derived nitric oxide in rat thoracic aorta. *Br J Pharmacol*. 1999;128(1):69-76. doi:10.1038/sj.bjp.0702797.
20. Niu X, Watts VL, Cingolani OH, et al. Cardioprotective effect of beta-3 adrenergic receptor agonism: Role of neuronal nitric oxide synthase. *J Am Coll Cardiol*. 2012;59(22):1979-1987. doi:10.1016/j.jacc.2011.12.046.
21. Coman OA, Păunescu H, Ghiță I, Coman L, Bădărăru A, Fulga I. Beta 3 adrenergic receptors: Molecular, histological, functional and pharmacological approaches. *Rom J Morphol Embryol*. 2008;50(2):169-179.
22. Kaumann a J, Molenaar P. Modulation of human cardiac function through 4 beta-adrenoceptor populations. *Naunyn Schmiedebergs Arch Pharmacol*. 1997;355(6):667-681. doi:10.1007/PL00004999.
23. Moniotte S, Kobzik L, Feron O, Trochu JN, Gauthier C, Balligand JL. Upregulation of beta3-adrenoceptors and altered contractile response to inotropic amines in human failing myocardium. *Circulation*. 2001;103(12):1649-1655. doi:10.1161/01.CIR.103.12.1649.
24. Niu X, Zhao L, Li X, et al. β 3-adrenoceptor stimulation protects against myocardial infarction injury via eNOS and nNOS activation. *PLoS One*. 2014;9(6):1-8. doi:10.1371/journal.pone.0098713.
25. Rozec B, Erfanian M, Laurent K, Trochu JN, Gauthier C. Nebivolol, a Vasodilating Selective β 1-Blocker, Is a β 3-Adrenoceptor Agonist in the Nonfailing Transplanted Human Heart. *J Am Coll Cardiol*. 2009;53(17):1532-1538. doi:10.1016/j.jacc.2008.11.057.
26. Bundgaard H, Axelsson A, Hartvig Thomsen J, et al. The-first-in-man randomized trial of a beta3 adrenoceptor agonist in chronic heart failure: the BEAT-HF trial. *Eur J Heart Fail*. 2016:1-10. doi:10.1002/ejhf.714.
27. Cruz A, Valladares-Salgado J, Garcia-Mena K, Angeles-Martinez R, Edwards J, Ortega-Camarillo C et al. Candidate gene association study conditioning on individual ancestry in patients with type 2 diabetes and metabolic syndrome from Mexico City. *Diabetes Metab Res Rev*. 2010;26:261-270. doi:10.1002/dmrr.1082.
28. Walston J, Silver K, Bogardus C, et al. Time of onset of non-insulin-dependent diabetes mellitus and genetic variation in the b3-adrenergic-receptor gene. *NEngJMed*.

- 1995;333(6):343-347.
29. Fatima T, Altaf S, Phipps-Green A, et al. Association analysis of the beta-3 adrenergic receptor Trp64Arg (rs4994) polymorphism with urate and gout. *Rheumatol Int.* 2016;36(2):255-261. doi:10.1007/s00296-015-3370-6.
 30. Kumar S, Mishra A, Srivastava A, Mittal T, Garg N, Mittal B. Significant role of ADRB3 rs4994 towards the development of coronary artery disease. *Coron Artery Dis.* 2014;25(1):29-34. doi:10.1097/MCA.000000000000056.
 31. Sakane N, Sato J, Tsushita K, et al. Effects of lifestyle intervention on weight and metabolic parameters in patients with impaired glucose tolerance related to beta-3 adrenergic receptor gene polymorphism Trp64Arg (C / T): Results from the Japan Diabetes Prevention Program. *J Diabetes Investigation.* 2016;7(3):338-342. doi:10.1111/jdi.12426.
 32. Kurokawa N, Young E, Oka Y, et al. The ADRB3 Trp64Arg variant and BMI: a meta-analysis of 44 833 individuals. *Int J Obes.* 2008;32(10):1240-124990. doi:10.1038/ijo.2008.90.
 33. Berbée JFP, Boon MR, Khedoe PPSJ, et al. Brown fat activation reduces hypercholesterolaemia and protects from atherosclerosis development. *Nat Commun.* 2015;6:6356. doi:10.1038/ncomms7356.
 34. Lahiri DK SB. DNA isolation by a rapid method from human blood samples: effects of MgCl₂, EDTA, storage time, and temperature on DNA yield and quality. *Biochem Genet.* 1993;Aug;31(7-8):321-328.
 35. Mehta R, Kellum J, Shah S, Molitoris B, Ronco C, Warnock D LA. AKINetwork: Injury, Acute Kidney Injury Network: Report of an Initiative to Improve Outcomes in Acute Kidney. *Crit Care.* 2007;11:R31. doi:10.1186/cc5713.
 36. Barbier J, Rannou-Bekono F, Marchais J, Tanguy S, Carré F. Alterations of β 3-adrenoceptors expression and their myocardial functional effects in physiological model of chronic exercise-induced cardiac hypertrophy. *Mol Cell Biochem.* 2007;300(1-2):69-75. doi:10.1007/s11010-006-9370-9.
 37. Watts VL, Sepulveda FM, Cingolani OH, et al. Anti-hypertrophic and anti-oxidant effect of beta3-adrenergic stimulation in myocytes requires differential neuronal NOS phosphorylation. *J Mol Cell Cardiol.* 2013;62:8-17. doi:10.1016/j.yjmcc.2013.04.025.
 38. Masuo K, Lambert GW. Relationships of adrenoceptor polymorphisms with obesity. *J Obes.* 2011;2011. doi:10.1155/2011/609485.
 39. Calvert JW, Lefer DJ. Role of β -adrenergic receptors and nitric oxide signaling in exercise-mediated cardioprotection. *Physiology (Bethesda).* 2013;28(4):216-224. doi:10.1152/physiol.00011.2013.
 40. Fujisawa T, Ikegami H, Kawaguchi Y, Ogihara T. Meta-analysis of the association of TRp64Arg polymorphism of beta3-adrenergic receptor gene with body mass index. *J Clin Endocrinol.* 1998;83(7):2441-2444.
 41. Malik SG, Saraswati MR, Suastika K, Trimarsanto H, Oktavianthi S, Sudoyo H. Association of beta3-adrenergic receptor (ADRB3) Trp64Arg gene polymorphism with obesity and

- metabolic syndrome in the Balinese: a pilot study. *BMC Res Notes*. 2011;4:167. doi:10.1186/1756-0500-4-167.
42. Burguete-Garcia AI, Martinez-Nava G a, Valladares-Salgado A, et al. Association of B1 and B3 Adrenergic Receptors Gene Polymorphisms With Insulin Resistance and High Lipid Profiles Related To Type 2 Diabetes and Metabolic Syndrome. *Nutr Hosp*. 2014;29(n06):1327-1334. doi:10.3305/nh.2014.29.6.7367.
 43. The Allele Frequency Database. <https://alfred.med.yale.edu/alfred/recordinfod.asp?UNID=SI001185P>. Published 2016.
 44. rs4994 SNPedia. *NCBI*. 2016. <https://www.snpedia.com/index.php/Rs4994>.
 45. Nagueh SF, Smiseth OA, Appleton CP, et al. Recommendations for the Evaluation of Left Ventricular Diastolic Function by Echocardiography: An Update from the American Society of Echocardiography and the European Association of Cardiovascular Imaging. *J Am Soc Echocardiogr*. 2016;29(4):277-314. doi:10.1016/j.echo.2016.01.011.