

Interacción entre los polimorfismos del receptor β_1 y β_2 adrenérgico como predictor de riesgo de insuficiencia cardiaca crónica

Francisco Moraga¹, Rodrigo Troncoso¹, Rosemarie Mellado¹, Guillermo Díaz-Araya¹, José Luis Vukasovic², Douglas Greig³, Osvaldo Pérez³, Lorena García¹, Juan Roldán¹, María Paz Ocaranza³, Jorge Jalil³, Mario Chiong¹, Pablo Castro³.

Interactions between β_1 and β_2 adrenergic receptor polymorphisms as risk factors for chronic heart failure

Background: β adrenergic receptors (AR) are highly polymorphic and important regulators of cardiovascular homeostasis. Among these, β_1 and β_2 AR regulate cardiac contractility and frequency and are important pharmacological targets. **Aim:** To evaluate genotype and gene-gene interaction between β_1 -AR Arg389Gly and β_2 -AR Arg16Gly, Gln27Glu and Thr164Ile polymorphisms, as risk factors for HF. **Material and methods:** Eighty chronic HF patients and eighty-eight controls matched by age and sex were genotyped for β_1 -AR Arg389Gly, β_2 -AR Arg16Gly, Gln27Glu and Thr164Ile polymorphisms. **Results:** The presence of β_2 -AR Glu allele was a risk predictor for HF (odds ratio (OR) =2.81; 95% confidence intervals (CI) =1.49-5.31). Interactions that increased the risk for HF were found in patients carrying at least one of the β_2 -AR Glu and β_2 -AR Gly allele (OR =3.81; 95% CI =1.50-0.70) and β_2 -AR Glu and β_1 -AR Gly allele combination (OR =5.51; 95% CI =2.19-13.86). Furthermore, the frequency of β_2 -AR Glu allele was higher among patients with a history of acute myocardial infarction (with infarction: 0.534, without: 0.313, $p =0.01$). **Conclusions:** β_2 -AR Glu allele could be a risk predictor for HF. This risk could be enhanced by the additional presence of β_2 -AR Gly16 or β_1 -AR Arg389 alleles. The frequency of β_2 -AR Gln27 Glu allele was higher among patients with a history of myocardial infarction

(Key words: Catecholamines; Heart failure; Polymorphism, genetic; Receptors, adrenergic)

Trabajo parcialmente financiado por Proyectos FONDECYT #1010992 (PC) y DID 14-02/01 (GDA).
¹Unidad Farmacogenómica, Facultad de Ciencias Químicas y Farmacéuticas, ²Hospital del Salvador, Facultad de Medicina, Universidad de Chile. ³Departamento de Enfermedades Cardiovasculares, Pontificia Universidad de Católica de Chile. Santiago, Chile.

Correspondencia a: Dr. Pablo Castro. Hospital Clínico Pontificia Universidad Católica de Chile. Marcoleta 367, Santiago, Chile. E mail: pcastro@med.puc.cl o Mario Chiong Lay. Facultad de Ciencias Químicas y Farmacéuticas, Universidad de Chile. Olivos 1007, Santiago 8380492, Chile. E mail: mchiong@uchile.cl

■

Se ha propuesto que los polimorfismos genéticos se asocian a la génesis o desarrollo de diversas enfermedades cardiovasculares y a la variabilidad individual a la respuesta farmacológica. Los receptores β -adrenérgicos (β -RA) son reguladores importantes de la homeostasis cardiovascular, siendo además un atractivo modelo para investigar las interacciones entre sus polimorfismos con la respuesta a fármacos o su relación con la susceptibilidad o progresión de las enfermedades cardiovasculares¹. Los β -RAs (β_1 , β_2 y β_3) son altamente polimórficos. Los β_1 y β_2 -RA son particularmente interesantes ya que regulan la contractilidad y frecuencia cardíaca y son también importantes blancos farmacológicos.

Se ha descrito que siete de los polimorfismos de β_1 -RA producen un cambio de aminoácidos en la región codificadora²⁻⁴. Dos de ellos son funcionalmente relevantes *in vitro*^{4,5}. El cambio del nucleótido A145G genera la sustitución del aminoácido serina a glicina en el residuo 49 (Ser49Gly), afectando la internalización del receptor dependiente de agonista^{3,5-7}. Por otra parte, el cambio G1165C que sustituye glicina por arginina en el residuo 389 (Gly389Arg) se ha asociado a un mayor acoplamiento del receptor a la adenilato ciclasa^{4,6-8}. La frecuencia genotípica del β_1 -RA Arg389Gly depende del grupo étnico⁹ y no regula la frecuencia cardíaca basal en sujetos sanos⁹⁻¹¹. Sin embargo, en pacientes con cardiopatía isquémica se ha observado una asociación entre este polimorfismo con varios parámetros hemodinámicos¹², por ejemplo la hipertensión arterial¹³, además actúa en forma sinérgica con la variante α_2C -RA Del322-325, aumentando el riesgo de insuficiencia cardíaca (IC) crónica¹⁴. Esta última acción se produce por un efecto deletéreo de las catecolaminas circulantes asociada a una mayor funcionalidad del β_1 -RA, por una disminución de la retroalimentación negativa dependiente del α_2C -RA presináptico. El genotipo de β_1 -RA Arg389 tuvo un marcado efecto en la respuesta hemodinámica en reposo a atenolol¹⁵, como también en la respuesta antihipertensiva a metoprolol¹⁶.

Hasta ahora se han caracterizado 9 polimorfismos en el gen humano del β_2 -RA. Los más estudiados son la transición de A a G en la base 46 (Arg16Gly), la transversión G a C en la base 79 (Gln27Glu) y la transición de C a T en la base 491 (Thr164Ile)¹⁷. Las variantes β_2 -RA Gly16 y β_2 -RA

Gln27 aumentan y disminuyen la regulación negativa del receptor por agonista, respectivamente. Los efectos *in vivo* de estos polimorfismos fueron inicialmente asociados con una mayor susceptibilidad al asma bronquial¹⁸⁻²¹. El polimorfismo β_2 -RA Arg16Gly también ha sido asociado con hipertensión arterial²²⁻²⁵ y aumentos de las presiones diastólica y sistólica^{26,27}. La variante β_2 -RA Ile164 es un alelo muy poco frecuente que disminuye la afinidad del receptor a su agonista²⁸ y ha sido asociado con la progresión de la IC²⁹.

En el corazón normal, los β_1 -RA predominan. En cambio, en el corazón disfuncional la sobreactivación simpática lleva a una selectiva regulación negativa del β_1 -RA y un incremento relativo en los β_2 -RA por sobre 40%³⁰. Dada la propiedad de los polimorfismos β -RA, en particular β_2 -RA Arg16Gly y β_2 -RA Gln27Glu de regular negativa o positivamente al β -RA, se propone que interacciones entre los polimorfismos del β -RA son importantes en el desarrollo del síndrome de IC. Por la tanto, para determinar si las variantes β_1 -RA Arg389Gly, β_2 -RA Arg16Gly, β_2 -RA Gln27Glu y β_2 -RA Thr164Ile solas o en combinación representan un factor de riesgo para desarrollar IC, se genotipificaron estos polimorfismos en 168 sujetos: 80 pacientes con IC crónica y 88 controles sanos.

PACIENTES Y MÉTODO

Sujetos de estudio. Este estudio evaluó 80 pacientes con IC crónica y 88 controles sanos. Ambos grupos se reclutaron en el área de Santiago en el Hospital Clínico de la Pontificia Universidad Católica de Chile. Los criterios de inclusión fueron: fracción de eyección de ventrículo izquierdo (FEVI) menor a 35% determinada por ventriculografía radioisotópica, IC clase II, III ó IV según la NYHA (*New York Heart Association*) y diagnóstico de miocardiopatía dilatada idiopática o cardiomiopatía isquémica. La etiología isquémica se estableció por el antecedente de infarto del miocardio, cirugía de revascularización miocárdica, intervención coronaria percutánea, angina o evidencia de isquemia en test de esfuerzo o cintigrafía miocárdica.

El grupo control consistió en sujetos sanos, no relacionados entre ellos y sin factores de riesgo coronarios conocidos, esto determinado por un

cuestionario y examen físico cardiovascular normal. El diseño del estudio fue aprobado por el Comité de Ética de la Pontificia Universidad Católica y todos los sujetos firmaron consentimiento informado.

Determinación de genotipo. El ADN genómico se obtuvo de muestras de sangre periférica por lisis hipotónica y extracción con fenol/cloroformo. Los polimorfismos β_1 -RA Arg389Gly y β_2 -RA Thr164Ile se determinaron como se describieron previamente^{11,31}. Los polimorfismos β_2 -RA Arg16Gly y β_2 -RA Gln27Glu se determinaron amplificando con una sola reacción de PCR el gen del β_2 -RA y posterior digestión con las enzimas de restricción NcoI y BbvI, respectivamente²⁰.

Estadística. Los resultados se presentan como promedios \pm DS. Las frecuencias alélicas se determinaron usando procedimientos estándares. Se utilizaron los tests de χ^2 y Fisher para analizar la asociación entre IC y los genotipos o alelos. Para evaluar las interacciones entre los polimorfismos β_1 -RA y β_2 -RA se realizó una regresión logística, identificando el efecto de cada genotipo y su interacción con el riesgo de IC. Se calculó el *odds ratio* (OR) ajustado por edad y sexo para determinar la influencia de cada polimorfismo con el riesgo de IC. Finalmente, se utilizó test de χ^2 para

analizar el riesgo de infarto agudo del miocardio (IAM) asociado a cada polimorfismo, en pacientes con IC.

RESULTADOS

Las características clínicas de los pacientes con IC se muestran en la Tabla 1. De los 80 pacientes con IC, 65,1% se clasificaron en las clases III y IV de la NYHA. Todos estos pacientes se encontraban con su tratamiento habitual (diuréticos, digitálicos, inhibidores de la enzima convertidora de angiotensina-I y β -bloqueadores). La FEVI promedio al momento del enrolamiento fue de $25 \pm 9\%$. La edad promedio fue de 64 ± 14 años (rango 23-91), siendo 88% de sexo masculino. La etiología fue isquémica en 43% y no isquémica en 57% de los pacientes. Se encontró hipertensión arterial, diabetes mellitus e hipercolesterolemia en 44%, 21% y 29% de los pacientes, respectivamente.

El grupo control compuesto por 88 sujetos sanos tuvo una edad promedio de 63 ± 14 años (rango 40-92), siendo 80% de sexo masculino. Todos los sujetos controles estaban asintomáticos, sin historia mórbida previa significativa y con examen físico normal.

La Tabla 2 muestra el análisis de las frecuencias alélicas (FA) de los polimorfismos determina-

Tabla 1. Características basales de los pacientes con insuficiencia cardiaca

Características	
N	80
Edad (años)	64 ± 14
Varones (%)	88
Capacidad funcional NYHA III/IV (%)	65
Etiología (%)	
Isquémica	43
No isquémica	57
Fracción de eyección VI (%)	25 ± 9
Factores de riesgo (%)	
Hipertensión	44
Diabetes mellitus	21
Hipercolesterolemia	29

NYHA: *New York Heart Association*, VI: Ventrículo izquierdo.

Tabla 2. Distribución de las variantes β_1 -AR y β_2 -AR en controles y en pacientes IC*

Alelos	Frecuencia del alelo	p*	Genotipo no./total no. (%)			p	OR ajustado para IC (95% CI) [†]	p
β_2 -AR Arg16Gly								
Control	0,495	0,510	Arg/Arg 24/88 (27,3)	Arg/Gly 41/88 (46,6)	Gly/Gly 23/88 (26,1)	0,06	0,76 (0,37-1,55)	0,45
IC	0,531		12/80 (15,0)	51/80 (63,8)	17/80 (21,3)			
β_2 -AR Gln27Glu								
Control	0,261	0,007	Gln/Gln 54/88 (61,4)	Gln/Glu 22/88 (25,0)	Glu/Glu 12/88 (13,6)	0,007	2,81 (1,49-5,31)	0,001
IC	0,400		30/80 (37,5)	36/80 (45,0)	14/80 (17,5)			
β_2 -AR Thr164Ile								
Control	0,034	0,396	Thr/Thr 82/88 (93,2)	Thr/Ile 6/88 (6,8)	Ile/Ile 0/88 (0)	0,50	0,48 (0,12-2,00)	0,313
IC	0,019		77/80 (96,3)	3/80 (3,8)	0/80 (0)			
β_1 -AR Arg389Gly								
Control	0,807	0,074	Gly/Gly 5/88 (5,7)	Gly/Arg 24/88 (27,3)	Arg/Arg 59/88 (67,0)	0,027	0,58 (0,13-2,53)	0,466
IC	0,724		3/78 (3,8)	37/78 (47,4)	38/78 (48,7)			

Valores de p para la comparación de las frecuencias alélicas entre los controles y los pacientes ICC se determinaron por pruebas χ^2 2x2. Valores de p para la comparación de la distribución del genotipo entre los controles y los pacientes IC se determinaron por pruebas χ^2 2x3. En el análisis del polimorfismo de Thr164Ile, puesto que no se detectaron variants Ile164Ile, la distribución del genotipo y el odds ratio (OR) se calcularon por prueba χ^2 2x2.

[†]OR para IC entre sujetos que tuvieron, al menos, un alelo polimórfico comparado con aquellos que no lo tenían; Los ORs se ajustaron por edad y sexo; los valores de p para el OR ajustado se determinaron progresión logística ajustada por edad y sexo. CI, intervalo de confianza.

dos. El alelo β_2 -RA Glu27 era más común en los pacientes con IC (FA =0,400) que en los controles (FA =0,261; p =0,007). Las FAs para β_2 -RA Gly16, β_2 -RA Thr164 y β_1 -RA Arg389 no mostraron diferencias significativas en pacientes con IC y controles (Tabla 2).

Todas las frecuencias genotípicas determinadas cumplieron con el equilibrio Hardy-Weinberg.

Cuando se analizaron los tres genotipos por polimorfismo en forma conjunta, la asociación del polimorfismo β_2 -AR Gln27Glu con IC se mantuvo significativa (Tabla 2). En efecto, 37,7% de los pacientes con IC portaban la variante genotípica β_2 -RA Gln27Gln comparado con 61,4% de los controles. El análisis univariado también mostró una diferencia para el polimorfismo de β_1 -RA

Arg389Gly (IC =3,8%, 47,4%, 48,7% vs control =5,7%, 27,3%, 67,0% para Gly/Gly, Gly/Arg y Arg/Arg, respectivamente; $p=0,027$) (Tabla 2).

El OR no ajustado entre los pacientes con IC y los sujetos normales comparando aquellos que portan un alelo polimórfico con sujetos que eran homocigotos para β_2 -RA Gln27Gln fue de 2,65 (intervalo de confianza del 95% [CI]: 1,42 a 4,90; $p=0,003$). La significancia estadística de este OR no se modificó al ajustar por edad y sexo, siendo el OR ajustado para pacientes con IC de 2,81 (CI =1,49 a 5,31; $p=0,001$) (Tabla 2).

Las FAs para β_2 -RA Gly16, β_2 -RA Thr164 y β_1 -RA Arg389 no mostraron diferencias significativas en pacientes con IC y controles (Tabla 2).

Puesto que los β_1 y β_2 -RAs coexisten en el corazón, se evaluó si sus distintas combinaciones polimórficas influían en el riesgo de desarrollar IC. A este respecto, se evaluó si el polimorfismo β_2 -RA Gln27Glu combinado ya sea con el polimorfismo de β_2 -RA Arg16Gly o β_1 -RA Gly389Arg aumentaban el riesgo de IC. No se consideró el polimorfismo β_2 -RA Thr164Ile en este análisis debido a su baja frecuencia.

Los sujetos se dividieron en 2 grupos, cada uno conteniendo 4 subgrupos como se muestra en la Tabla 3. Grupo 1 =homocigoto para β_2 -RA Arg16 y β_1 -RA Gln27 (grupo de referencia); homocigotos para β_2 -RA Arg16 y heterocigoto para β_2 -RA Glu27; heterocigoto para β_2 -RA Gly16 y homocigoto para β_2 -RA Gln27; y heterocigoto para cualquier variante. Para el grupo 2 se utilizó una subdivisión similar, pero reemplazando β_2 -RA Arg16 con β_1 -RA Arg389.

En pacientes con IC, el análisis de dos loci mostró interacciones significativas entre los polimorfismos β_2 -RA Gln27Glu con β_2 -RA Arg16Gly y con β_1 -RA Arg389Gly. La combinación de los alelos β_2 -RA Glu27 y β_2 -RA Gly16 aumentó significativamente el OR para IC respecto al grupo de referencia (OR =3,81; CI =1,50 a 9,70; $p=0,005$). La combinación de los alelos β_2 -RA Glu27 y β_1 -RA Gly389 también aumentó significativamente el riesgo para IC comparado con el grupo de referencia (OR =5,51; CI =2,19 a 13,86; $p<0,001$) (Tabla 3).

Usando los datos de las Tablas 2 y 3 se calculó el riesgo relativo para IC asociado con la presencia del alelo β_2 -RA Glu27. La presencia de los

Tabla 3. Genotipo e interacciones gen-gen de variantes β_1 -AR y β_2 -AR en relación a IC*

β_2 -AR Arg16Gly or β_1 -AR Arg389Gly	β_2 -AR Gln27Glu	Control	IC	OR ajustado para ICC (95% CI)	p
no. of sujetos					
β_2 -AR Arg16Gly más β_2 -AR Gln27Glu		88	78		
Arg16/Arg16	Gln27/Gln27*	21	8	Referencia	
Arg16/Arg16	≥ 1 Glu27	3	4	3,50 (0,64-19,25)	0,190
≥ 1 Gly16	Gln27/Gln27	33	21	1,67 (0,63-4,46)	0,343
≥ 1 Gly16	≥ 1 Glu27	31	45	3,81 (1,50-9,70)	0,005
β_1 -AR Arg389Gly más β_2 -AR Gln27Glu		88	78		
Arg389/Arg389	Gln27/Gln27*	37	14	Referencia	
Arg389/Arg389	≥ 1 Glu27	22	24	2,88 (1,24-6,71)	0,021
≥ 1 Gly389	Gln27/Gln27	17	15	2,33 (0,92-5,90)	0,098
≥ 1 Gly389	≥ 1 Glu27	12	25	5,51 (2,19-13,86)	<0,001

*Controles o pacientes IC que portaban los alelos β_2 -AR Arg16Arg o β_1 -AR Arg389Arg y el alelo β_2 -AR Gln27Gln se usaron como grupo de referencia. Los *odds ratios* (OR) se ajustaron por edad y sexo. CI, intervalo de confianza. Los valores de p para el OR ajustado se determinaron por regresión logística ajustada por edad y sexo.

alelos β_2 -RA Arg16 y β_1 -RA Gly389 aumentó el OR en los sujetos que poseían el alelo β_2 -RA Glu27 desde 1,64 (CI =1,18 a 2,27, p =0,001) hasta 2,68 (CI =1,30 a 5,49; p =0,005) y de 2,10 (CI =1,34 a 3,30; p =0,001), respectivamente. Por lo tanto, la presencia adicional de los alelos β_2 -RA Arg16 o β_1 -RA Gly389 aumentó el riesgo relativo de IC atribuible al alelo β_2 -RA Glu27.

Para evaluar si estos hallazgos antes mencionados podían ser explicados por la diferencia de las frecuencias de este genotipo en base a la etiología de la IC (isquémica vs no isquémica) o según el antecedente de hipertensión arterial, se analizó sólo a los pacientes con IC. No se detectaron diferencias de frecuencias entre los dos subgrupos etiológicos ($\chi^2 =0,0002$, p =0,99) o entre los pacientes con o sin hipertensión arterial ($\chi^2 =0,31$, p =0,578).

Los parámetros clínicos de los pacientes con IC, incluyendo etiología, hipertensión, diabetes, FEVI, historia médica previa, IAM, etc. Fueron analizados en asociación con los polimorfismos de los β_1 y β_2 -RA. Se encontró una asociación estadísticamente significativa entre β_2 -RA Gln27Glu y la prevalencia de IAM. Las frecuencias genotípicas para Glu/Glu, Gln/Glu, Gln/Gln en pacientes con IAM fueron 34,5%, 37,9% y 27,6%, mientras que aquellos pacientes con IC sin IAM fueron de 6,3%, 50,0% y 43,7%, respectivamente (p =0,006) (Tabla 4). Las frecuencias alélicas β_2 -RA Glu27 en pacientes con y sin IAM fueron de 0,534 y 0,313, respectivamente (p =0,010) (Tabla 4).

DISCUSIÓN

En este estudio se observó que los sujetos con el alelo β_2 -AR Glu27 presentaron un mayor riesgo

para IC comparado con los homocigotos Gln27. Además, el análisis de dos *loci* mostró interacciones significativas entre las variantes β_2 -AR Gln27Gln con β_1 -AR Arg389Arg o β_2 -AR Arg16Arg, aumentando el riesgo para IC.

La sobreactivación del sistema catecolaminérgico en la progresión de la disfunción ventricular izquierda ha sido extensamente documentada^{30,32-33}. Los niveles incrementados de catecolaminas observados en pacientes con disfunción ventricular izquierda, en estadios iniciales son un mecanismo de compensación, pero progresivamente tienen un efecto crónico deletéreo sobre el miocardio. Como resultado de la sobreactivación catecolaminérgica, en corazones de pacientes con IC se observa un incremento en la relación de los β_2 -RA/ β_1 -RA³⁰. Por lo tanto, polimorfismos que aumenten la regulación positiva o la actividad del β_1 -RA o por el contrario la disminuyan en el β_2 -RA, podrían tener efectos protectores sobre el miocardio³¹⁻³⁵.

Las consecuencias funcionales de los polimorfismos del β_2 -RA han sido ampliamente estudiadas en modelos *in vivo* e *in vitro* mostrando resultados conflictivos en relación a las variantes alélicas o haplotipos^{14,17,28,37}. Sin embargo, estudios recientes *in vivo* han demostrado que los sujetos que son homocigotos para los alelos β_2 -RA Arg16 y Gln27 tienen una desensibilización del receptor mediada por el agonista aumentada, mientras que quienes son homocigotos para el alelo β_2 -RA Glu27 tiene una mayor respuesta al agonista que los sujetos homocigotos para el alelo Gln27³⁸. De acuerdo a esta información, nuestros resultados muestran que los pacientes con IC que portan el alelo β_2 -RA Glu27 tienen un mayor riesgo de IC, y

Tabla 4. Prevalencia de infarto agudo al miocardio entre pacientes con polimorfismo β_2 -AR Gln27Glu

Genotipo	Infarto agudo al miocardio		p*
	Presente	Ausente	
Glu/Glu	34,5% (10/29)	6,3% (3/48)	0,006
Gln/Glu	37,9% (11/29)	50,0% (24/48)	
Gln/Gln	27,6% (8/29)	43,7% (21/48)	
Frecuencia alelo Glu	0,534	0,313	0,010

*Valores de p se determinaron por prueba χ^2 .

que este alelo cuando interactúa con el alelo β_2 -RA Gly16 el riesgo aumenta. Este resultado concuerda con nuestra hipótesis pues los alelos β_2 -RA Glu27 y Gly16 están asociados con la resistencia a la regulación negativa. Por consiguiente, estos pacientes tienen una mayor densidad de β_2 -RA lo que conduce a una progresión acelerada de la disfunción ventricular.

El alelo β_1 -RA Arg389 ha sido asociado a una mayor capacidad para unirse a adenilil ciclasa que el alelo Gly389³⁹. Ratonés que sobreexpresan β_1 -Arg389 tienen una mejor contractibilidad que esos con el alelo Gly389⁴⁰. Como el β_1 -RA predomina en el corazón normal y es regulado negativamente en el corazón disfuncional, la presencia de un alelo β_1 -RA Gly389 menos activo, puede deteriorar la respuesta basal a catecolaminas. Por lo tanto, la asociación de β_1 -RA Gly389 con β_2 -RA Glu27 puede facilitar un incremento relativo en la relación β_2 -RA/ β_1 -RA observada en corazones insuficientes, con esto incrementando el riesgo de IC.

Hallazgos previos sugieren que el polimorfismo β_1 -RA Arg389Gly no está asociado con el riesgo para IC en sujetos de raza blanca o negra¹⁴. Sin embargo en sujetos de raza negra, este polimorfismo actúa en forma sinérgica con la variante α_{2c} -RA Del322-325, aumentando el riesgo para IC¹⁴. La capacidad de ejercicio en pacientes con IC está asociada tanto con la variante β_2 -RA Thr164Ile como β_1 -RA Gly389Gly. En nuestro estudio, los pacientes con IC y los controles sanos tuvieron una frecuencia similar del alelo β_1 -RA Gly389, pero con una frecuencia genotípica diferente. Sin embargo, el riesgo para IC no fue significativamente diferente, indicando que a pesar de la diferencia de frecuencia genotípica entre los pacientes con IC y el grupo control, la variante β_1 -RA Gly389Gly no es un predictor de riesgo para IC.

Recientemente, Forleo et al describieron que el alelo β_1 -RA Gly49 y los alelos β_2 -RA 5'LC-Cys19, Arg16 y Gln27 estaban asociados con un menor riesgo de IC en pacientes con cardiomiopatía dilatada idiopática⁴¹. Sin embargo, Covolo et al describieron que los polimorfismos del β_1 y β_2 -RA no son un factor de riesgo para IC⁴². En nuestro estudio se observó que el alelo β_2 -RA Glu27 interacciona con el alelo β_2 -RA Gly16 o el alelo β_1 -RA Gly389, aumentando el riesgo para IC.

Nuestros resultados sugieren que los sujetos portadores en forma simultánea de los alelos β_2 -RA Glu27, β_2 -RA Gly16 y β_1 -RA Gly389 tienen un riesgo mayor para IC comparado con los sujetos homocigotos para β_2 -RA Gln27, β_2 -RA Arg16 y β_1 -RA Arg389.

La Tabla 5 resume los diferentes estudios de los polimorfismos β -RA y su relación con la función cardíaca y la IC. Dos de estos estudios han evaluado el efecto de los polimorfismos β -RA en el riesgo de IC. Small et al informaron que no existía asociación entre el polimorfismo β_1 -Arg389Gly y el riesgo de IC, mientras Covolo et al estudiaron el impacto de los polimorfismos β_1 -RA Arg389Gly y los β_2 -RA Arg16Gly y Gln27Glu en el inicio de la IC, ninguno de estos polimorfismos presentó asociación con el riesgo de IC. Sin embargo, nuestros resultados muestran que sólo el β_2 -RA Gln27Glu es un marcador de riesgo de IC.

Por otro lado, algunos estudios han asociado la presencia de polimorfismos de receptores β_1 , β_2 y β_3 con un mayor riesgo de cardiopatía coronaria. Estos estudios, realizados principalmente en poblaciones seleccionadas, no son concluyentes en cuanto a la asociación de polimorfismos β_2 y presencia de infarto. De esta forma, un estudio realizado en mujeres con dolor torácico⁴³ mostró mayor un mayor riesgo de presentar muerte, infarto agudo del miocardio o accidente cerebrovascular en presencia de polimorfismos β_1 y β_3 .

Las diferencias en los criterios de inclusión de pacientes y la elección de los sujetos controles puede ser responsable de la diferencia de los resultados obtenidos en nuestro estudio comparados con la literatura^{44,45}. Nuestro grupo control fue especialmente seleccionado para contener un número alto de hombres mayores sin enfermedad o riesgo cardiovascular.

CONCLUSIONES

El alelo Glu27 del β_2 -AR fue un predictor de riesgo de IC, la cual aumenta con la presencia adicional de los alelos β_2 -RA Gly16 o β_1 -RA Arg389. En resumen, El genotipo y frecuencia del alelo β_2 -RA Glu27Glu se relacionó a la etiología de la IC crónica y con la prevalencia de infarto al miocardio

Tabla 5. Estudios en polimorfismos de los receptores β -adrenérgicos y función cardiaca

Tipo de estudio	Parámetro	Número de casos	Efecto del polimorfismo en el parámetro	Referencia
Voluntarios sanos	Desensibilización mediada por agonista	7 Arg16Gln27 8 Gly16Gln27 11 Gly16Glu27	Arg16 > Gly16	Dishy et al. ³⁸
Pacientes con insuficiencia cardiaca	FEVI respuesta a carvedilol	144 Arg/Arg 95 Gly/Arg 16 Gly/Gly	Arg389 > Gly389	Mialet-Perez et al. ⁴⁰
Insuficiencia cardiaca (caso/control)	Frecuencia de insuficiencia cardiaca	159 casos 189 controles	Arg389 = Gly389	Small et al. ¹⁴
Pacientes con cardiomiopatía dilatada idiopática	Riesgo de insuficiencia cardiaca	23 Arg/Arg 65 Arg/Gly 83 Gly/Gly 71 Gln/Gln 74 Gln/Glu 26 Glu/Glu	Arg16 < Gly16 Gln27 < Glu27	Forleo et al. ⁴¹
Insuficiencia cardiaca (caso/control)	Frecuencia de insuficiencia cardiaca	256 casos 230 controles	Arg389 = Gly389 Arg16 = Gly16 Gln27 = Glu27	Covolo et al. ⁴²
Este estudio	Frecuencia de insuficiencia cardiaca	88 casos 80 controles	Arg389 = Gly389 Arg16 = Gly16 Gln27 < Glu 27	

FEVI: Fracción de eyección ventrículo izquierdo.

REFERENCIAS

- INSEL PA. Seminars in medicine of the Beth Israel Hospital, Boston. Adrenergic receptors-evolving concepts and clinical implications. *N Engl J Med* 1996; 334: 580-585.
- PODLOWSKI S, WENZEL K, LUTHER HP, MULLER J, BRAMLAGE P, BAUMANN G ET AL. β_1 -adrenoceptor gene variations: a role in idiopathic dilated cardiomyopathy? *J Mol Med* 2000; 78: 87-93.
- MOORE JD, MASON DA, GREEN SA, HSU J, LIGGETT SB. Racial differences in the frequencies of cardiac β_1 -adrenergic receptor polymorphisms: analysis of c145AG and c1165GC. *Hum Mutat* 1999 ;14: 271.
- MASON DA, MOORE JD, GREEN SA, LIGGETT SB. A gain of-function polymorphism in a G-protein coupling domain of the human β_1 -adrenergic receptor. *J Biol Chem* 1999; 274: 12670-74.
- RATHZ DA, BROWN KM, KRAMER LA, LIGGETT SB. Amino acid 49 polymorphisms of the human β_1 -adrenergic receptor affect agonist-promoted trafficking. *J Cardiovasc Pharmacol* 2002; 39: 155-160.
- BORJESSON M, MAGNUSSON Y, HJALMARSON A, ANDERSSON B. A novel polymorphism in the gene coding for the β_1 -adrenergic receptor associated with survival in patients with heart failure. *Eur Heart J* 2000; 21: 1853-8.
- MAQBOOL A, HALL AS, BALL SG, BALMFORTH AJ. Common polymorphisms of β_1 -adrenoceptor: identification and rapid screening assay (letter). *Lancet* 1999; 353: 897.
- TESSON F, CHARRON P, PEUCHMAURD M, NICAUD V, CAMBIEN F, TIRET L ET AL. Characterization of a unique genetic variant in the β_1 -adrenoceptor gene and evaluation of its role in idiopathic dilated cardiomyopathy. CARDIGENE Group. *J Mol Cell Cardiol* 1999; 31: 1025-32.
- XIE HG, DISHY V, SOFOWORA G, KIM RB, LANDAU R, SMILEY RM ET AL. Arg389Gly β_1 -adrenoceptor poly-

- morphism varies in frequency among different ethnic groups but does not alter response *in vivo*. *Pharmacogenetics* 2001; 11: 191-7.
10. RANADE K, JORGENSEN E, SHEU WH, PEI D, HSIUNG CA, CHIANG FT ET AL. A polymorphism in the β_1 adrenergic receptor is associated with resting heart rate. *Am J Hum Genet* 2002; 70: 935-42.
 11. BÜSCHER R, BELGER H, EILMES KJ, TELLKAMP R, RADKE J, DHEIN S ET AL. In-vivo studies do not support a major functional role for the Gly389Arg β_1 -adrenoceptor polymorphism in humans. *Pharmacogenetics* 2001; 11: 199-205.
 12. HUMMA LM, PUCKETT BJ, RICHARDSON HE, TERRA DG, ANDRISIN TE, LEJEUNE BL ET AL. Effects of β_1 -adrenoceptor genetic polymorphisms on resting hemodynamics in patients undergoing diagnostic testing for ischemia. *Am J Cardiol* 2001; 88: 1034-7.
 13. BENGTTSSON K, MELANDER O, ORHO-MELANDER M, LINDBLAD U, RANSTAM J, RASTAM L ET AL. Polymorphism in the β_1 -adrenergic receptor gene and hypertension. *Circulation* 2001; 104: 187-90.
 14. SMALL KM, WAGONER LE, LEVIN AM, KARDIA SL, LIGGETT SB. Synergistic polymorphisms of β_1 - and α_{2C} adrenergic receptors and the risk of congestive heart failure. *N Engl J Med* 2002; 347: 1135-42.
 15. SOFOWORA GG, DISHY V, MUSZKAT M, XIE HG, KIM RB, HARRIS PA ET AL. A common β_1 -adrenergic receptor polymorphism (Arg389Gly) affects blood pressure response to b-blockade. *Clin Pharmacol Ther* 2003; 73: 366-71.
 16. JOHNSON JA, ZINEN I, PUCKETT BJ, MCGORRAY SP, YARANDI HN, PAULY DF. β_1 -Adrenergic receptor polymorphisms and antihypertensive response to metoprolol. *Clin Pharmacol Ther* 2003; 74: 44-52.
 17. LIGGETT SB. β_2 -adrenergic receptor pharmacogenetics. *Am J Respir Crit Care Med* 2000; 161: S197-S201.
 18. HALL IP. β_2 -adrenoceptor polymorphisms and asthma. *Monogr Allergy* 1996; 33: 153-67.
 19. TURKI J, GREEN SA, NEWMAN KB, MEYERS MA, LIGGETT SB. Human lung cell β_2 -adrenergic receptors desensitize in response to in vivo administered b-agonist. *Am J Physiol* 1995; 269: L709-L714.
 20. MARTÍNEZ FD, GRAVES PE, BALDINI M, SOLOMON S, ERICKSON R. Association between genetic polymorphisms of the β_2 -adrenoceptor and response to albuterol in children with and without a history of wheezing. *J Clin Invest* 1997; 100: 3184-8.
 21. D'AMATO M, VITIANI LR, PETRELLI G, FERRIGNO L, DI PIETRO A, TREZZA R ET AL. Association of persistent bronchial hyperresponsiveness with β_2 -adrenoceptor (ADRB2) haplotypes. A population study. *Am J Respir Crit Care Med* 1998; 158: 1968-73.
 22. KOTANKO P, BINDER A, TASKER J, DEFREITAS P, KAMDAR S, CLARK AJ ET AL. Essential hypertension in african caribbeans associates with a variant of the β_2 -adrenoceptor. *Hypertension* 1997; 30: 773-6.
 23. TIMMERMANN B, MO R, LUFT FC, GERDTS E, BUSJAHN A, OMKVİK P ET AL. β_2 -adrenoceptor genetic variation is associated with genetic predisposition to essential hypertension: The Bergen Blood Pressure Study. *Kidney Int* 1998; 53: 1455-60.
 24. KATO N, SUGIYAMA T, MORITA H, KURIHARA H, SATO T, YAMORI Y ET AL. Association analysis of β_2 -adrenergic receptor polymorphisms with hypertension in Japanese. *Hypertension* 2001; 37: 286-92.
 25. RANADE K, SHUE WH, HUNG YJ, HSIUNG CA, CHIANG FT, PESICH R ET AL. The glycine allele of a glycine/arginine polymorphism in the β_2 -adrenergic receptor gene is associated with essential hypertension in a population of Chinese origin. *Am J Hypertens* 2001; 14: 1196-200.
 26. MCCAFFERY JM, POGUE-GEILE MF, FERRELL RE, PETRO N, MANUCK SB. Variability within α - and β -adrenoreceptor genes as a predictor of cardiovascular function at rest and in response to mental challenge. *J Hypertens* 2002; 20: 1105-14.
 27. CASTELLANO M, ROSSI F, GIACCHE M, PERANI C, RIVADOSSI F, MUIESAN ML ET AL. β_2 -adrenergic receptor gene polymorphism, age, and cardiovascular phenotypes. *Hypertension* 2003; 41: 361-7.
 28. GREEN SA, COLE G, JACINTO M, INNIS M, LIGGETT SB. A polymorphism of the human β_2 -adrenergic receptor within the fourth transmembrane domain alters ligand binding and functional properties of the receptor. *J Biol Chem* 1993; 268: 23116-21.
 29. LIGGETT SB, WAGONER LE, CRAFT LL, HORNING RW, HOIT BD, MCINTOSH TC ET AL. The Ile164 β_2 -adrenergic receptor polymorphism adversely affects the outcome of congestive heart failure. *J Clin Invest* 1998; 102: 1534-9.
 30. BRISTOW MR, GINSBURG R, UMANS V, FOWLER M, MINOBE W, RASMUSSEN R ET AL. Beta 1- and beta 2-adrenergic-receptor subpopulations in nonfailing and failing human ventricular myocardium: coupling of both receptor subtypes to muscle contraction and selective beta 1-receptor down-regulation in heart failure. *Circ Res* 1986; 59: 297-309.
 31. BRODDE OE, BÜSCHER R, TELLKAMP R, RADKE J, DHEIN S, INSEL PA. Blunted cardiac responses to receptor activation in subjects with Thr164Ile β_2 -adrenoreceptors. *Circulation* 2001; 103: 1048-50.
 32. EICHHORN EJ. Prognosis determination in heart failure. *Am J Med* 2001; 110: 14S-36S.
 33. YANCY CW. Clinical trials of beta-blockers in heart failure: a class review. *Am J Med* 2001; 110: 7S-10S.
 34. LEFKOWITZ RJ, ROCKMAN HA, KOCH WJ. Catecholamines, cardiac β -adrenergic receptors, and heart failure. *Circulation* 2000; 101: 1634-7.
 35. MAHON NG, YOUNG JB, MCKENNA WJ. Beta adrenergic blockers in chronic congestive cardiac failure: a call for action. *Eur J Intern Med* 2000; 13: 96-100.
 36. BRISTOW MR. Beta-adrenergic receptor blockade in

- chronic heart failure. *Circulation* 2000; 101: 558-69.
37. GREEN SA, TURKI J, INNIS M, LIGGETT SB. Amino-terminal polymorphisms of the human beta 2-adrenergic receptor impart distinct agonist-promoted regulatory properties. *Biochemistry* 1994; 33: 9414-9.
 38. DISHY V, SOFOWARA GG, XIE G, KIM RB, BYRNE DW, STEIN CM ET AL. The effect of common polymorphisms of the beta2-adrenergic receptor on agonist-mediated vascular desensitization. *N Engl J Med* 2001; 345: 1030-5.
 39. MASON DA, MOORE JD, GREEN SA, LIGGETT SB. A gain-of-function polymorphism in a G-protein coupling domain of the human β 1-adrenergic receptor. *J Biol Chem* 1999; 274: 12670-74.
 40. MIALET-PEREZ JM, RAHTZ DA, PETRASHEVSKAYA NN, HAHN HS, WAGONER LE, SCHWARTZ A ET AL. Beta 1-adrenergic receptor polymorphisms confer differential function and predisposition to heart failure. *Nat Med* 2003; 9: 1300-5.
 41. FORLEO C, RESTA N, SORRENTINO S, GUIDA P, MANGHISI A, DE LUCA V ET AL. Association of beta-adrenergic receptor polymorphisms and progression to heart failure in patients with idiopathic dilated cardiomyopathy. *Am J Med* 2004; 117: 451-8.
 42. COVOLO L, GELATTI U, METRA M, NODARI S, PICCICHE A, PEZZALI N ET AL. Role of beta1- and beta2-adrenoceptor polymorphisms in heart failure: a case-control study. *Eur Heart J* 2004; 25: 1534-41.
 43. PACANOWSKI M, ZINEH I, LI H, JOHNSON D, COOPER-DEHOFF R ET AL. Adrenergic gene polymorphisms and cardiovascular risk in the NHLBI-sponsored womens ischemia syndrome evaluation. *J Transl Med* 2008; 10: 11.
 44. PETERS RJ, BOEKHOLDT SM. Gene polymorphisms and the risk of myocardial infarction: an emerging relation. *N Engl J Med* 2002; 347: 1963-5.
 45. WALLERSTEDT SM, ERIKSSON AL, OHLSSON C, HEDNER T. Haplotype association analysis of the polymorphisms Arg16Gly and Gln27Glu of the adrenergic beta2 receptor in a Swedish hypertensive population. *J Hum Hypertens*. 2005; 19: 705-8.