



UNIVERSIDAD AUTÓNOMA METROPOLITANA



“ASOCIACION DEL POLIMORFISMO DE LOS RECEPTORES ALFA
ADRENÉRGICOS EN LA HIPOTENSION ORTOSTÁTICA TARDÍA”

T E S I S

Que para obtener el grado de

Doctora en Ciencias Biológicas y de la Salud

P R E S E N T A

MARIA GUADALUPE HERNÁNDEZ PACHECO

Comité Tutorial

Tutor: Dr. Héctor Serrano

Co-Tutora: Dra. Nilda Gladys Espínola Zavaleta

Asesora: Dra. Petra Yescas Gómez

9 de Julio 2014

“El Doctorado en Ciencias Biológicas y de la Salud de la Universidad Autónoma Metropolitana pertenece al Padrón de Posgrados de Excelencia del CONACYT y además cuenta con apoyo del mismo consejo, con el convenio PFP-20-93” “

El jurado designado por las Divisiones de Ciencias Biológicas y de la Salud
de las Unidades Cuajimalpa, Iztapalapa y Xochimilco aprobó la tesis que
presentó

MARIA GUADALUPE HERNÁNDEZ PACHECO

El día 9 de julio de 2014

Jurado:

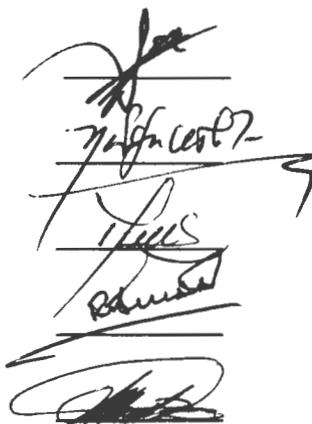
Tutor: Dr. Héctor Serrano

Co-Tutora: Dra. Nilda Gladys Espínola Zavaleta

Asesora: Dra. Petra Yescas Gómez

Sinodal: Dr. Ramón González Camarena

Sinodal: Dr. Martín Martínez Rosas



Handwritten signatures of the jury members, including the tutor and co-tutor, over horizontal lines.

AGRADECIMIENTOS

A mis hijas Selma y Karla, son el amor, la luz, el motor, la alegría y lo mejor en mi vida.

A mi familia en Hidalgo porque son la raíz que me sostiene

A mi hermana Hilda por ser y existir

A mis amigas y amigos, compañeros de vida

A mis maestros y estudiantes, de los que siempre aprendo

A mi comité por su acompañamiento en este lance

A la UAM por la oportunidad

Y muy particularmente a 3 hombres sabios que la vida me dio la posibilidad de conocer:

Dr. Edmundo Chávez Cossío

Dr. J Antonio González Hermosillo

Dr. Ignacio Méndez Ramírez

Muchas gracias

“Si todas las reacciones orgánicas pudieran llegar un día a ser medidas, registradas y aun reproducidas en el laboratorio, quedarían siempre fuera de control riguroso de la física y de la química las reacciones psíquicas del enfermo, sus sufrimientos y su angustia, como también quedará fuera el oscuro factor genético, que nos gobierna desde el fondo del tiempo”

Dr. Ignacio Chávez

ÍNDICE

RESUMEN.....	7
ABSTRACT.....	9
0. ABREVIATURAS.....	11
1. INTRODUCCIÓN.....	13
2. ANTECEDENTES.....	14
3. JUSTIFICACION.....	23
4. PREGUNTA DE INVESTIGACIÓN.....	23
4.1 HIPÓTESIS.....	23
5. OBJETIVOS.....	24
6. MATERIAL Y MÉTODOS.....	25
7. RESULTADOS.....	37
8. DISCUSIÓN.....	61
9. LIMITACIONES DEL ESTUDIO.....	68
10. PERSPECTIVAS.....	69
11. CONCLUSIONES.....	69
12. REFERENCIAS.....	71
13 LISTA DE TABLAS Y FIGURAS.....	83
14. ANEXOS.....	86
15. GLOSARIO.....	88

RESUMEN

Antecedentes. El síncope vasovagal y el síndrome de taquicardia postural ortostática son dos de las disfunciones autonómicas asociadas al ortostatismo más prevalentes, éstas son resultado de una falla en la homeóstasis cardiovascular. Existen estudios que han asociado el polimorfismo Arg347Cys é Inserción-Delección (I/D) de los receptores α_{1a} y α_{2b} adrenérgicos con la hipertensión sistémica. El objetivo de este estudio es evaluar la posible asociación de estos polimorfismos con el síncope vasovagal, el síndrome de taquicardia postural ortostática y evaluar la conducta hemodinámica y autonómica en respuesta a una prueba de mesa basculante.

Metodología. A partir de una muestra de sangre periférica se obtuvo el DNA de los participantes pertenecientes a los grupos de estudio y control; se determinó el polimorfismo de los receptores α_{1a} y α_{2b} adrenérgicos por las técnicas de PCR-RFLP y PCR directa.

Resultados. Se estudió una muestra de 41 pacientes y 37 controles. El 63.4% de los pacientes y 35.1 % de los controles fueron del sexo femenino, ambos con una mediana de edad de 25 años. Un hallazgo fue que el 61% de los pacientes presentaron respuesta hemodinámica y autonómica similar a los pacientes con síndrome de taquicardia postural ortostática pero sin taquicardia, a este grupo lo denominamos intolerancia ortostática. El genotipo Arg/Cys del polimorfismo del receptor α_{1a} adrenérgico, fue más

frecuente en el grupo de Intolerancia Ortostática y de síndrome de taquicardia postural ortostática ($p=0.002$ y $p= 0.0.02$ respectivamente) y el genotipo Arg/Arg en al grupo con síncope vasovagal ($p=0.03$) comparados con el grupo control. No hubo diferencias en la frecuencia del genotipo del receptor α_{2b} adrenérgico. Respecto de los controles la frecuencia cardíaca, el gasto cardíaco y las resistencias periféricas totales fueron significativamente diferentes en los pacientes con síndrome de taquicardia postural ortostática, mientras que el flujo sanguíneo cerebral y las resistencias cerebro-vasculares lo fueron en los pacientes con intolerancia ortostática.

Conclusiones. Los síndromes de intolerancia ortostática son más frecuentes en las mujeres. En este estudio el síndrome más frecuente fue el de intolerancia ortostática. Estos resultados sugieren una participación importante del polimorfismo Arg347/Cys en estos síndromes. En los diferentes padecimientos, las variables hemodinámicas y del flujo sanguíneo cerebral caracterizan a cada uno de ellos.

ABSTRACT

Background. Vasovagal syncope and postural tachycardia syndrome are the most prevailing autonomic dysfunctions associated to orthostatism. These dysfunctions are the result of the failure in cardiovascular homeostasis. Arg347Cys and Insertion-Deletion (I/D) polymorphisms of the α_{1a} and α_{2b} adrenergic receptors had been associated with hypertension. The goal of this study is to evaluate the possible association between the Arg347Cys α_{1a} - adrenergic receptor and I/D α_{2b} adrenergic receptor polymorphism and the vasovagal syncope and postural tachycardia syndrome. We evaluate the hemodynamic and autonomic response on head-up tilt test.

Methods. DNA from a blood peripheral sample was obtained. The Arg347Cys α_{1a} and I/D α_{2b} adrenergic receptor polymorphisms were determined by the PCR-RFLP and direct PCR method.

Results. A sample of 41 patients and 37 healthy controls were studied. 64.4% patients and 35.1% controls were female with a median of 25 years. A relevant finding was that 61% patients had hemodynamic and autonomic response like postural tachycardia syndrome but without tachycardia; this novel entity found in this group of patients was named orthostatic intolerance. Arg/Cys polymorphism had increased frequency in orthostatic intolerance and postural tachycardia syndrome patients ($p=0.002$ and $p=0.002$ respectively) whereas Arg/Arg genotype was more frequent in

vasovagal syncope patients ($p=0.03$). There is no difference in the frequency of α_{2b} -adrenergic receptor polymorphism. Statistical differences were found in heart rate, cardiac output and total peripheral resistance in postural tachycardia syndrome patients and cerebral blood flow and cerebral vascular resistances in orthostatic intolerance patients compared with controls.

Conclusions. Orthostatic intolerance syndromes are most frequent in females. In this study the higher percentage was orthostatic intolerance. Our data suggests an important participation of Arg347Cys polymorphism in these syndromes. Hemodynamic variables and cerebral blood flow are characteristic for each syndrome.

0. ABREVIATURAS

AC: Autorregulación cerebral

ASC: área de superficie corporal del paciente

DNA: Ácido desoxirribonucleico del inglés Deoxiribonucleic Acid

ECG: Electrocardiograma

FC: Frecuencia cardíaca

Fig.: Figura

FSC: Flujo sanguíneo cerebral

GC: Gasto cardíaco

Gi: Proteína G inhibitoria

Gq: Proteína G estimuladora

Hz: Hertz unidad de frecuencia en el sistema internacional de unidades

IGC: Índice del gasto cardíaco

IRPT: Índice de resistencias periféricas totales

HF power: Potencia del componente de las altas frecuencias del inglés high frequency

IFC: Índice de la velocidad de flujo cerebral

IRCV: Índice de las resistencias cerebro vasculares

LF power: Potencia del componente de las bajas frecuencias del inglés low frequency

LFnu_dBP: Componente normalizado de la potencia de las bajas frecuencias de la presión diastólica normalizado (%).

LBNP : Presión negativa al cuerpo del inglés lower body negative pressure

lpm: Latidos por minuto

OR: Razón de momios del inglés Odds Ratio

PAM: Presión arterial media

PAS: Presión arterial sistólica

pb: Pares de bases

pCO₂: Presión parcial de bióxido de carbono

PCR: Reacción en cadena de la polimerasa del inglés Polymerase Chain Reaction

PCR-RFLP: Reacción en cadena de la polimerasa- polimorfismos de longitud de fragmentos de restricción del inglés Polymerase Chain Reaction-Restriction Fragment Length Polymorphism

PMB: Prueba de mesa basculante

POTS: Síndrome de taquicardia postural ortostática del inglés Postural

PSD: Presión sanguínea diastólica

PSS: Presión sanguínea sistólica

PVC: Presión venosa central

RPT: Resistencias periféricas totales

RRi: índice del intervalo RR del electrocardiograma

s.: Segundo

SNA: Sistema nervioso autónomo

SNP: Polimorfismo de nucleótido simple del inglés Single nucleotide polymorphism

SVV: Síncope vasovagal

TBE: Tris- ácido bórico-EDTA

UV: Ultra violeta

VASIS: Clasificación hemodinámica del síncope vasovagal del inglés Vasovagal Syncope International Study

2. INTRODUCCIÓN

La homeostasis cardiovascular permite tomar y mantener la postura de pie, parte importante de esta homeostasis es regulada por el sistema nervioso autónomo (SNA), el cual mediante la acción de sus ramas simpática y parasimpática regula las interacciones entre la presión arterial y la frecuencia cardíaca para mantener el gasto cardíaco y en consecuencia la perfusión tisular. Cuando hay alteración en la función del SNA en la regulación al cambio postural se dice que hay disfunción autonómica asociada al ortostatismo. Esta disfunción puede resultar en hipotensión, provocando hipoperfusión cerebral lo que trae como consecuencia mareo y/o síncope entre otros síntomas, estos síntomas pueden experimentarse inmediatamente después de ponerse de pie o durante los primeros 3 minutos, cuando se presenta después de los primeros 5 minutos se denomina "tardía"¹ (Fig. 1).

El sistema nervioso autónomo tiene dos ramas la simpática y la parasimpática. El sistema nervioso simpático tiene a la noradrenalina como principal neurotransmisor que actúa mediante los diferentes tipos de receptores adrenérgicos, los cuales presentan diversos polimorfismos genéticos².

2. ANTECEDENTES

2.1. *Síndromes de intolerancia ortostática*

Ortostasis significa estar parado y es un estresor que reta al control autonómico cardiovascular, cuando se perturba la función del SNA se traduce en una serie de trastornos en el organismo que altera su homeostasis. Cuando la disfunción autonómica se relaciona con la tolerancia al ortostatismo, es común que los pacientes reporten uno o más de los siguientes síntomas: mareo, visión borrosa, palpitaciones, sudoración, palidez, náusea y/o síncope. Al conjunto de signos y síntomas asociados al ortostatismo se denominan síndromes de intolerancia ortostática³.

En 1996 se hizo un consenso para definir algunas disfunciones autonómicas asociadas al ortostatismo⁴ en: 1) síncope reflejo; 2) síndrome de taquicardia postural ortostática; 3) falla autonómica pura y 4) atrofia sistémica múltiple. Posteriormente, en 2011 ante los avances en el conocimiento de las alteraciones de la tolerancia ortostática, hubo otro consenso, para actualizar la definición de hipotensión ortostática y se agregó la definición de las dos alteraciones con mayor prevalencia el síncope neuralmente mediado o reflejo y el síndrome postural ortostático⁵.

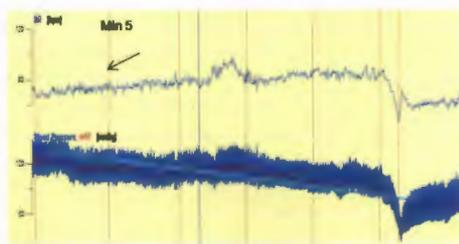
Hipotensión ortostática. Es una disminución de la presión arterial sistólica de hasta 20 mm Hg o una disminución de la presión arterial diastólica de 10

mm Hg dentro de los primeros 3 minutos de ponerse de pie o en la prueba de mesa basculante (PMB) a 60°. Este es un signo y puede ser sintomático o asintomático, causado por una disminución excesiva del gasto cardíaco o una deficiencia en el mecanismo de la vasoconstricción⁵.

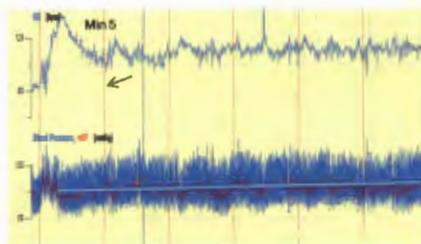
Síncope neuralmente mediado ó reflejo, también conocido como síncope vasovagal (SVV) ó neurocardiogénico. Es la pérdida transitoria de la conciencia y del tono postural, secundario a la hipoperfusión cerebral con recuperación espontánea completa y sin secuelas neurológicas (Fig. 1). Típicamente esta precedido por síntomas y signos prodrómicos que se pueden presentar hasta 60 segundos antes de la pérdida de la conciencia. Los pródromos incluyen: palidez, diaforesis, náuseas, bostezos, suspiros e hiperventilación. Estos síntomas van seguidos de alteraciones visuales y auditivas, dificultades para concentrarse y enlentecimiento cognitivo, esto es la disminución en la velocidad de respuesta. Las condiciones que lo generan pueden ser de origen central como: emociones, dolor, fobia a la sangre, o ser periférico como: ortostatismo prolongado, incremento de la actividad aferente al trigémino o al seno carotideo; adicionalmente también pueden participar factores ambientales, como el calor⁵.

Síndrome de taquicardia postural ortostática (POTS por sus siglas en inglés). En esta alteración hay un incremento de la frecuencia cardíaca de por lo menos 30 latidos por minuto (lpm), dentro de los primeros 10 minutos de estar de pie, sin hipotensión ortostática (Fig. 1). En individuos de 12 a 19

años, el criterio es un incremento de al menos 40 lpm. La taquicardia puede ir acompañada de síntomas de hipo-perfusión cerebral é incremento en la actividad autonómica, que se ven aliviados al acostarse. Los síntomas incluyen: aturdimiento, visión borrosa o en túnel, palpitaciones, temblores, debilidad, fatiga, intolerancia al ejercicio, hiperventilación, falta de aire, ansiedad, dolor en el pecho, náusea, sensación de frío o dolor acral, dificultad para concentrarse y dolores de cabeza. Algunos pacientes presentan taquicardia en reposo, sudoración y temblores al cual se le ha denominado estado hiperadrenérgico⁵.



Síncope vasovagal



Síndrome de Taquicardia Postural Ortostática

Fig. 1 Respuesta de la presión sanguínea ante el ortostatismo en pacientes con síncope vasovagal y pacientes con síndrome de taquicardia postural ortostática. En el panel de la izquierda se muestra la respuesta de la presión sanguínea en un paciente con SVV y en el panel de la derecha la respuesta en un paciente con POTS. La línea azul en el gráfico de la izquierda muestra la tendencia en la disminución de la presión sanguínea en el paciente con SVV, en el panel de la derecha no se observa esta tendencia en el paciente con POTS.

2.2 Fisiología de ortostatismo

La proporción de volumen sanguíneo aproximado en el cuerpo está distribuido al 64% en el sistema venoso, 13% en arterias, 7% en arteriolas y capilares, 9 % en vasculatura pulmonar y 7% en corazón⁶.

Al ponerse de pie, por efecto de la gravedad hay una redistribución de la sangre, donde alrededor de 300 a 800 ml de sangre se distribuye principalmente hacia las extremidades inferiores⁷; la repentina redistribución de la sangre da lugar a una disminución del retorno venoso al corazón, disminución del volumen circulante y en consecuencia disminución de la presión arterial⁸. En forma refleja se activa el sistema nervioso simpático y en respuesta a la disminución del llenado cardiaco, se activan los mecanorreceptores; los receptores de alta presión del seno carotídeo, del arco aórtico y los receptores de baja presión de corazón y pulmones, disminuyendo el flujo aferente al tallo cerebral. La activación del sistema nervioso simpático promueve la vasoconstricción periférica, el aumento de las resistencias y produce incremento de la frecuencia cardiaca, constricción de los vasos de capacitancia espláncnicos, liberación de renina y vasopresina de manera que se recupera la presión sanguínea^{9, 10}.

Cuando los pacientes con SVV asumen la posición de pie, la respuesta compensatoria se interrumpe por un mecanismo poco conocido; es reemplazada por una pérdida de la actividad simpática y un aumento de la

actividad parasimpática que causa vasodilatación, bradicardia, hipotensión y síncope¹¹. En general el diagnóstico del SVV, se realiza con la historia clínica; sin embargo, frecuentemente necesita ser confirmado mediante la PMB.

En el síndrome de taquicardia postural ortostática, la falla en el reflejo de vasoconstricción en los lechos vasculares periféricos, da lugar a un déficit de la función vasomotora periférica y taquicardia compensadora. Este parece ser parte de la fisiopatología en este síndrome¹². Estos pacientes suelen presentar mala tolerancia al ejercicio, fatiga crónica y se ha demostrado una exagerada y sostenida actividad adrenérgica durante la PMB, durante ésta refieren síntomas de pre-síncope y algunos llegan a presentar síncope que es clínicamente indistinguible del que presentan los pacientes con SVV.

2.4 Sistema nervioso autónomo

El sistema nervioso consta del sistema nervioso central y periférico; el sistema nervioso central está constituido por cerebro y medula espinal en tanto que el sistema nervioso periférico está conformado por un grupo de neuronas conectadas a los ganglios y nervios fuera del sistema nervioso central. A su vez, el sistema nervioso periférico se divide en: somático y autónomo.

El SNA está ampliamente distribuido en todo el organismo, controla las funciones autónomas sin control consciente, juega un papel primordial en la preservación del individuo, ya que es el encargado de la activación de la respuesta de huida o ataque. Es fundamental en el control de la homeostasis y particularmente de la regulación del sistema cardiovascular¹³ y la modulación de la presión sanguínea durante el ortostatismo haciendo ajustes rápidos a nivel de la actividad del corazón, presión arterial,¹⁴ en la actividad nerviosa simpática del músculo,¹⁵ entre otros para mantener una perfusión adecuada al organismo y especialmente del cerebro.

El SNA se clasifica en sistema nervioso parasimpático, teniendo como neurotransmisor a la acetilcolina y el sistema nervioso simpático con la noradrenalina como principal neurotransmisor, este último tiene dos tipos de receptores adrenérgicos α y β , con 9 subtipos a saber α_{1a} , α_{1b} , α_{1d} , α_{2a} , α_{2b} , α_{2c} , β_1 , β_2 y β_3 . Los efectos del SNA sobre el sistema cardiovascular están mediados por el tipo de neurotransmisor y el tipo de receptor del tejido inervado¹⁶.

2.5 Análisis espectral de la variabilidad cardiovascular

En 1981 Akelrod y colaboradores¹⁷ demostraron que el análisis de las fluctuaciones latido a latido de la frecuencia cardíaca proporciona una medida cuantitativa no invasiva del funcionamiento de dos sistemas del control cardiovascular: el sistema nervioso autónomo y del sistema renina-

angiotensina, partiendo del conocimiento de que la fluctuación latido a latido de variables como la frecuencia cardíaca, la presión arterial entre otras, se mantienen en torno a ciertos valores medios, la variabilidad es resultado del control neuronal y en condiciones cambiantes hay un ajuste de estas variables, por lo que el estudio de estos cambios proporciona información sobre el estado de los sistemas de control cardiovascular. El patrón oscilatorio de la variabilidad de la frecuencia cardíaca^{18, 19} y la presión arterial²⁰, tienen dos componentes principales; las bajas frecuencias de 0.04 a 0.15 Hz que se relacionan con la modulación simpática y el componente de alta frecuencia de 0.15 a 0.4 Hz al parasimpático.²¹ La disminución de la variabilidad de la frecuencia cardíaca se ha asociado con el incremento a eventos cardíacos,^{22,23}

2.6 Receptores adrenérgicos

Los receptores adrenérgicos pertenecen a la superfamilia de receptores acoplados a proteínas G, este tipo de receptores tienen como estructura básica 7 dominios transmembranales en alfa hélice, con el extremo amino terminal extracelular y el carboxilo terminal intracelular. Actualmente se conocen dos tipos de receptores alfa, los alfa 1 que se subdividen en α_{1a} , α_{1b} , α_{1d} y los alfa 2, α_{2a} , α_{2b} y α_{2c} . Cada tipo de receptor se acopla de manera preferencial a las subfamilias de proteínas G, así tenemos que los receptores α_1 se acoplan a las proteína Gq y los α_2 a las Gi, siendo el

efector primario de las Gq la fosfolipasa C y de las Gi la adenilato ciclasa y los canales de calcio y potasio.

Los receptores α_1 participan en el tono vascular particularmente en la vasoconstricción²⁴. El gen que codifica al subtipo α_{1a} se localiza en el cromosoma 8, presenta un polimorfismo de nucleótido simple SNP por sus siglas en inglés (Single Nucleotide Polymorphism) en el que un cambio de Citocina por Timina en la posición 1441 del gen, da lugar a un cambio de Arginina por Cisteina en la posición 347 de la proteína²⁵ (Fig. 2 y 3). Se localiza en la región carboxilo terminal del receptor, se ha asociado con el control autonómico cardíaco y con hipertensión arterial.²⁶⁻²⁹

Los receptores alfa 2 se encuentran en el sistema nervioso central y periférico: A nivel presináptico regulan la liberación de la noradrenalina a nivel postsináptico participan en la regulación de la función cardiovascular³⁰ pueden causar tanto vasoconstricción como vasodilatación. Se ha identificado una variante del gen del receptor α_{2B} adrenérgico, que codifica para una proteína que presenta polimorfismo del tipo inserción-delección (I/D) de tres residuos de Ácido Glutámico (Glu) consecutivos en las posiciones 301 a 303, llamando a la variante que no presenta estos tres residuos delección (D) y a la que los presenta inserción (I) (Fig.2 y 3). El polimorfismo I/D del receptor α_{2B} adrenérgico se ha asociado con hipertensión arterial sistémica.³¹⁻³³

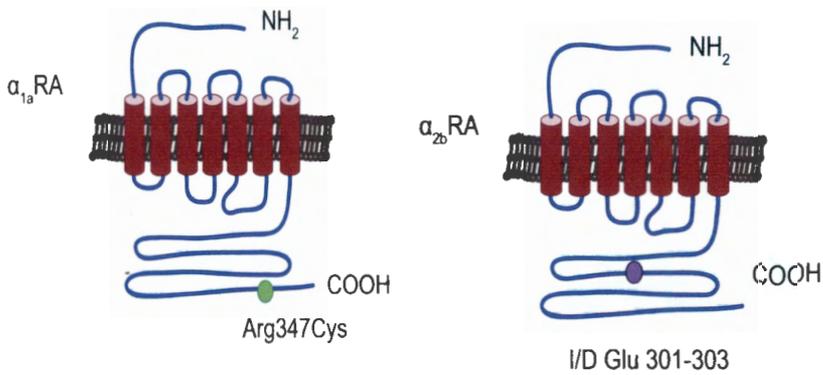


Fig. 2 Esquema de la posición de los polimorfismos de los receptores adrenérgicos α_{1a} y α_{2b} ². El polimorfismo Arg347Cys del receptor α_{1a} se localiza en el extremo carboxilo terminal del receptor. Igualmente el polimorfismo I/D del receptor α_{2b} se localiza en el extremo carboxilo terminal.

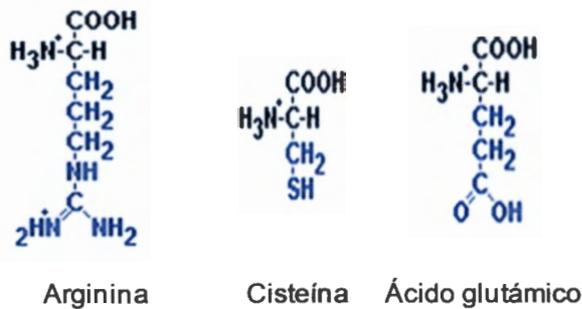


Fig. 3 Fórmula de los aminoácidos Arginina, Cisteína y Ácido glutámico. Arginina es un aminoácido básico, la cisteína es un aminoácido azufrado y el ácido glutámico como su nombre lo indica es un aminoácido ácido.

3. JUSTIFICACION

Los síndromes de intolerancia ortostática son un trastorno clínico frecuente que puede llegar a ser incapacitante, por lo que es un problema de salud pública. Por otro lado, la demanda de atención de estos pacientes en los servicios de salud es alta con el costo socioeconómico que esto representa. El síncope es un signo común en los síndromes de intolerancia ortostática, es causa del 1-10% de los ingresos a los servicios de urgencias^{34,35} y el 5 % de las causas de hospitalización³⁴. En México no se tienen datos de la incidencia, sin embargo el 1.6% de las admisiones a urgencias del Instituto Nacional de Cardiología Ignacio Chávez, son por síncope,³⁶ por lo que el mejor conocimiento de estos trastornos ayudaría a un mejor diagnóstico y tratamiento en los diferentes niveles de atención.

4. PREGUNTA DE INVESTIGACIÓN

¿Existe asociación entre el polimorfismo de los receptores adrenérgicos y el SVV y POTS? ¿Cómo es la respuesta hemodinámica y autonómica durante la prueba en los participantes del estudio?

4.1 HIPOTESIS

Los receptores adrenérgicos son parte del sistema de control autonómico y son polimórficos. Los síndromes objeto de nuestro estudio, presentan síntomas comunes y como factor común la alteración del control del sistema nervioso autónomo. Entonces podemos esperar que la variabilidad de estos

síndromes se pueda ver reflejada en una variación de la frecuencia y distribución del genotipo de los receptores adrenérgicos.

5. OBJETIVOS

5.1 Objetivo general

Buscar una posible asociación del polimorfismo de los receptores adrenérgicos α_{1a} y α_{2b} , comparando pacientes con síncope vasovagal y síndrome de taquicardia postural ortostática, respecto de un grupo control. Y comparar respuesta hemodinámica y autonómica durante el reto ortostático entre los pacientes y el grupo control.

5.2 Objetivos específicos

- Durante el reto ortostático, medir y evaluar la respuesta hemodinámica cardiovascular y cerebral, así como la respuesta autonómica en pacientes y controles.
- Determinar la frecuencia de los alelos del gen que codifica para los receptores α_{1a} y α_{2b} y buscar una posible asociación del polimorfismo y la respuesta de las variables estudiadas.

6. MATERIAL Y MÉTODOS

6.1 *Diseño*: Estudio observacional de casos y controles.

6.2 *Consideraciones éticas*

La investigación se llevó a cabo de acuerdo con la declaración de Helsinki. Todos los participantes firmaron una carta de consentimiento previa información de las características del estudio. El estudio fue aprobado por el comité de Bioética de la institución.

6.3 *Sujetos de estudio*.

La captación y evaluación de los participantes se llevó a cabo en las instalaciones del Instituto Nacional de Cardiología "Ignacio Chávez" (INCICH). Este instituto es un hospital de tercer nivel, al que acuden pacientes de todo el país, por lo que una muestra puede considerarse representativa de la población.

6.3.1 *Casos*. Se denominó casos a aquellos pacientes con historia personal de síncope y/o pre- síncope, diagnosticados como SVV y POTS, que cumplieron con los siguientes criterios.

Criterios de inclusión:

- Edad de 10 a 50 años, sexo indistinto
- Que en la historia clínica no hubiese alguna causa neurológica, cardiovascular, pulmonar o metabólica como origen de los síntomas.
- Prueba positiva en fase espontánea
- Firma de la hoja de consentimiento informado, en caso de menores de edad fueron los padres quienes firmaron el consentimiento.

Criterios de exclusión:

- Edad fuera del intervalo establecido.
- Encontrar alguna afección como causa de los síntomas.
- No haber firmado la carta de consentimiento informado.

Criterios de eliminación:

- Prueba negativa
- Prueba positiva en fase farmacológica
- Prueba positiva de menos de 5 minutos de duración
- Prueba con artefactos en las señales
- Negarse a continuar con el estudio

6.3.2 Controles. Se denominaron controles a los sujetos sin historia de síncope o pre-síncope, sanos evaluados clínicamente antes de la prueba y que cumplieron los siguientes criterios.

Criterios de inclusión:

- Edad de 18-50 años sanos, sexo indistinto
- Sin antecedentes personales de síncope y/o pre-síncope
- Firmar la carta de consentimiento informado.

Criterios de exclusión:

- Edad fuera de intervalo.
- Historia de síncope o pre-síncope
- No haber firmado la carta de consentimiento informado

Criterios de eliminación:

- Prueba positiva
- Prueba con artefactos en las señales
- Negarse a continuar con el estudio

6.4 *Prueba en mesa basculante (PMB).*

La prueba se llevó a cabo de acuerdo al protocolo manejado y validado en el Instituto^{37,38}. Se realizó en una habitación diseñada expresamente con un ambiente tranquilo, sin ruidos, con luz baja y temperatura confortable. Para el monitoreo de las constantes fisiológicas cardiovasculares latido a latido se utilizó un monitor analógico-digital Task Force Monitor (Graz Austria) y para la velocidad del flujo cerebral en la arteria cerebral media se usó un

equipo de Ultrasonido Doppler transcraneal (Multigon 500 Neurovision, Multigon Industries INC., New York)

Se colocó una venoclisis con solución salina isotónica para mantener una vía permeable, el paciente fue sujetado a la mesa y se mantuvo en decúbito supino, hasta la estabilización de las señales.

La prueba consta de tres etapas: basal, reto ortostático y recuperación. En los pacientes la etapa de reto ortostático consta de dos fases: espontánea y farmacológica.

Basal: el participante se mantiene en decúbito supino durante 5 minutos

Reto ortostático: la mesa se posiciona en un ángulo de 70° (Fig. 4).

(a) Fase espontánea del reto ortostático: 30 minutos o hasta la positividad de la prueba.

b) Fase farmacológica del reto ortostático: al terminar la fase espontánea y manteniendo al paciente a 70° se le administran 5 mg de dinitrato de isosorbide sublingual y se continúa la prueba por un máximo de 12 minutos ó hasta la presentación de síntomas.

Recuperación: el participante vuelve a la posición en decúbito supino por 5 minutos.



Fig. 4 Disposición del paciente en la prueba de mesa basculante. Se muestra al paciente en la etapa del reto ortostático con la mesa en una inclinación de 70°

6.4.1 Criterios de positividad para la prueba de mesa inclinada

Prueba positiva para SVV: cuando se reprodujo el síncope o sintomatología pre-síncopal acompañada de hipotensión (tensión arterial <80 mm HG o reducción superior al 30% del valor basal) y/o bradicardia (frecuencia cardíaca <50 lpm o una reducción mayor al 20%).

Prueba negativa: cuando no se presentaron cambios en la presión sanguínea y/o frecuencia cardíaca acompañados de sintomatología sincopal o pre-síncopal

Prueba positiva para POTS: cuando en el ortostatismo presento frecuencia hubo un aumento de 30 lpm durante mínimo los primeros 10 minutos y se reprodujo el síncope o sintomatología pre-sincopal.

Prueba negativa: cuando no se presentó incremento en la frecuencia cardiaca ó sintomatología.

6.4.2 *Parámetros medidos.*³⁹

Cardiovasculares.

- ❖ Frecuencia cardíaca (FC): número de latidos en un minuto (lpm), se deriva de la señal del electrocardiograma (ECG) usando la siguiente fórmula.

$$FC = \frac{60 \times 1000}{RRI}$$

RRI: índice del intervalo RR del electrocardiograma (ECG) en milisegundos.

- ❖ Presión sanguínea (sistólica y diastólica): valores de la presión en milímetros de mercurio (mm Hg).
- ❖ Volumen sistólico (VS): cantidad de sangre en mililitros (ml) que expulsa el ventrículo izquierdo hacia la aorta con cada latido del corazón

- ❖ Índice del volumen sistólico (IVS): el volumen sistólico (VS) ajustado al área de superficie corporal del paciente (ASC) (ml/m²).

$$IVS = \frac{VS}{ASC}$$

- ❖ Gasto cardíaco (GC): volumen de sangre expulsada por el ventrículo en litros por minuto (l/min)

$$GC = \frac{VS \times FC}{1000}$$

Donde VS: volumen sistólico

- ❖ Índice cardíaco (IGC): gasto cardíaco ajustado con la área de superficie corporal del paciente (ASC) (l/min*m²).

$$IGC = \frac{GC}{ASC}$$

- ❖ Resistencias Periféricas Totales (RPT): es la resistencia (dina*s/cm⁵) de los pequeños y grandes vasos contra el bombeo de sangre del ventrículo izquierdo. La configuración de ajuste de la presión venosa central, esto es la presión sanguínea a nivel de la aurícula derecha y la vena cava, es de 3 mmHg

$$RPT = \frac{PAM - PVC}{GC} \times 80$$

Donde PAM es la presión arterial media y PVC la presión venosa central

- ❖ Índice de resistencias periféricas totales (IRPT). Son las resistencias periféricas totales ajustadas con el área de superficie corporal del paciente ($\text{dina}\cdot\text{s}\cdot\text{m}^2/\text{cm}^5$).

$$\text{IRPT} = \frac{\text{PAM-PVC}}{\text{IGC}} \times 80$$

El factor de 80 se utiliza para convertir las unidades de mmHg/l/min en $\text{dina}\cdot\text{s}\cdot\text{m}^2/\text{cm}^5$

Espectrales.

- ❖ LF power (low frequency component): La potencia de las bajas frecuencias de la presión arterial expresadas en ms^2 , son causadas principalmente por la actividad simpática, en el ancho de banda entre 0.04 a 0.15 Hz.
- ❖ LFnu_dBP: componente normalizado de la potencia de las bajas frecuencias de la presión diastólica normalizado (%), o el tono simpático de la presión diastólica,
- ❖ HF power (high frequency component): La potencia del componente de las altas frecuencias representadas en ms^2 , reflejan la inervación vagal y la respiración, en el ancho de banda entre 0.15 a 0.4 Hz.
- ❖ (LF/HF): La relación de las potencias de los componentes de baja y alta frecuencia, se considera como un índice del balance simpático-vagal.

Flujo cerebral

- ❖ Índice de la velocidad de flujo cerebral (IFC): es el suministro de sangre al cerebro en un momento dado, medido a través de la arteria cerebral media ajustadas con el área de superficie corporal del paciente (cm/s),

$$IFC=VS-VD/VM/ASC$$

Donde VS es la velocidad sistólica, VD es la velocidad diastólica y VM es la velocidad media

- ❖ Índice de la resistencia cerebro vascular (IRCV): son los cambios en las resistencias de los pequeños vasos en el cerebro, ajustadas con el área de superficie corporal del paciente (mm Hg*s/cm).

6.4.3 Procesamiento de señales en las diferentes fases de la prueba de mesa basculante.

Se tomó el valor promedio de cada una de las variables en la etapa basal en decúbito supino (B), en los primeros 30 latidos del primer minuto del reto se denominó fase temprana del primer minuto de reto (E), en los últimos 30 latidos del primer minuto del reto a lo que se denominó fase tardía del primer minuto del reto (L); posteriormente en cada 5 minutos (m5,m10,m15 etc.) hasta la presentación de la reacción vasovagal o a los 30 minutos de iniciado el ortostatismo, por último en los 5 minutos de la recuperación.

El análisis molecular se realizó en el Instituto Nacional de Cardiología Ignacio Chávez y en la Universidad Autónoma Metropolitana-unidad Iztapalapa

6.5 *Banco de DNA*. Se formó un banco de DNA de los individuos participantes en el estudio. Para ello se obtuvieron 10 ml de sangre periférica con EDTA como anticoagulante, la extracción de DNA se realizó mediante el uso de un kit comercial (FlexiGene DNA Kit, QIAGEN, Valencia, CA). El DNA se cuantificó con un espectrofotómetro (Nanodrop) y se llevó a una concentración de 100ng/μl. La integridad se verificó mediante una electroforesis usando TBE 0.5X (Tris-ácido bórico, EDTA) como amortiguador en geles de agarosa (Top Vision LE GQ agarose, Fermentas) al 1% teñidos con bromuro de etidio a una concentración de 10mg/ml (Gibco), el DNA se observó mediante un transiluminador de luz UV (MACRO VUE UV-20 marca Hoefer).

6.6 *Determinación genética de los polimorfismos de los receptores adrenérgicos*

La tipificación se hizo de manera continua sin diferenciar o identificar casos de controles. Para evitar la identificación errónea, se genotipificó en dos ocasiones diferentes cada muestra y en caso de discordancia en los resultados se repitió una tercera ocasión.

6.6.1 *Determinación del polimorfismo de α_{1a}* : Se realizó usando la técnica de PCR-RFLP (por sus siglas en inglés polymerase chain reaction-restriction

fragment length polymorphism). Para la reacción de PCR, en un volumen final de 25 µl se usaron 12.5 µl de Jump Start REDtaq (Sigma), 100ng de DNA y 2 µl [10 µM] de los siguientes iniciadores P1:5'-ATGCTCCAGCCAAGAGTTCA-3' Y P2:5'-TCCAAGAAGAGCTGGCCTTC-3' reportados por Shibata y cols⁴⁰. La amplificación se llevó a cabo en un termociclador GeneAmp PCR System 2700 (Applied Biosystems) a una temperatura de desnaturalización de 94°C 1 minuto, alineación de 55°C 30 s y extensión de 72°C 1 minuto por 30 ciclos.

El tamaño del amplificado de 502 pares de bases (pb), se verificó mediante una electroforesis en gel de agarosa al 1.5 % con bromuro de etidio, usando TBE 0.5X como amortiguador, para comparar el tamaño se empleó un marcador de peso molecular 100 pb DNA Ladder (New England Biolabs), observándose el amplificado en el gel con un transiluminador de luz UV. Después de la amplificación, al producto de la PCR se digirió con 10 unidades de la enzima Pst I (New New England Biolabs) durante 1 hora a 37°C. Los fragmentos fueron separados por electroforesis en gel de poliacrilamida al 8%, usando TBE 1X como buffer, el gel se corrió a 120V durante 4 horas con refrigeración y un marcador de 100 pb para la comparación de tamaño. Terminada la electroforesis el gel se tiñó con bromuro de etidio (10mg/ml) y las bandas correspondientes se visualizaron en el transiluminador de luz UV. La identificación fue: Arg/Arg banda de

502pb, Cys/Cys banda de 477pb y el heterocigoto ambas bandas (Fig. 7).

6.6.1 *Determinación del polimorfismo de α_{2b} (I/D)*: Este polimorfismo se comprobó mediante la técnica de PCR directa.

Para la reacción de PCR, en un volumen final de 25 μ l se usaron 12.5 μ l de Jump Start REDtaq (Sigma), 100ng de DNA y 2 μ l [10 μ M] de los iniciadores P1:5'- AGG GTG TTT GTG GGG CAT CT-3' Y P2; 5'-CAA GCT GAG GCC GGA GAC ACT-3' reportados por von Wowern y cols⁴¹. La amplificación se llevó a cabo en un termociclador GeneAmp PCR System 2700 (Applied Biosystems) con una temperatura de desnaturalización de 94°C 1 minuto, alineación de 58°C 2 minuto y extensión de 72°C 1 minuto por 35 ciclos.

El producto amplificado que presenta el genotipo de inserción (I) es de 112 pb, el genotipo de delección es de 103 pb, primero se verificó con una electroforesis en gel de agarosa al 1.5% con bromuro de etidio y el marcador de 50 pb (Gene Ruler 50pb DNA Ladder Fermentas).

Dado el tamaño y la poca diferencia entre los diferentes genotipos (9 pb), se realizó una segunda electroforesis en gel de poliacrilamida al 8%, usando TBE 1X como amortiguador, a 150V durante 5 horas en refrigeración, usando un marcador de peso de 50 pb. Posteriormente el gel fue teñido con bromuro de etidio y se observaron las bandas en el gel de acrilamida con un transiluminador UV.

6.7 Análisis estadístico.

Las variables categóricas se expresaron como porcentaje, la edad de los participantes se expresó como mediana, primer y tercer cuartil. Para evaluar la asociación entre genotipo y grupo clínico, se hizo la prueba de Chi cuadrada y análisis de correspondencias. Para hacer el análisis de varianza, se compararon los grupos de pacientes con el grupo control mediante la prueba de Dunnett. La comparación de medias entre género en cada grupo se hizo con la prueba de t y la razón de momios (OR) con un intervalo de confianza del 95%.

Los datos fueron analizados usando los paquetes estadísticos Epi Info versión 3.6.1 y JMP 9 SAS, el valor de $p < 0.05$ fue considerado como significativo.

7. RESULTADOS

En la Fig. 5 se muestra el diagrama de selección de los participantes. Durante el estudio identificamos un grupo de pacientes con historia personal de síncope y pre-síncope, que durante la prueba de mesa basculante, algunos presentaron síncope y otros no pero el patrón de respuesta de la variación de la presión arterial, frecuencia cardiaca, y del balance simpático-vagal era muy parecido al POTS (Fig. 6), pero sin taquicardia y muy diferente a la respuesta de los pacientes del grupo de SVV. A este grupo lo

denominamos de intolerancia ortostática (IO), por lo que finalmente el análisis se hizo con 4 grupos a saber: SVV, POTS, IO y control.

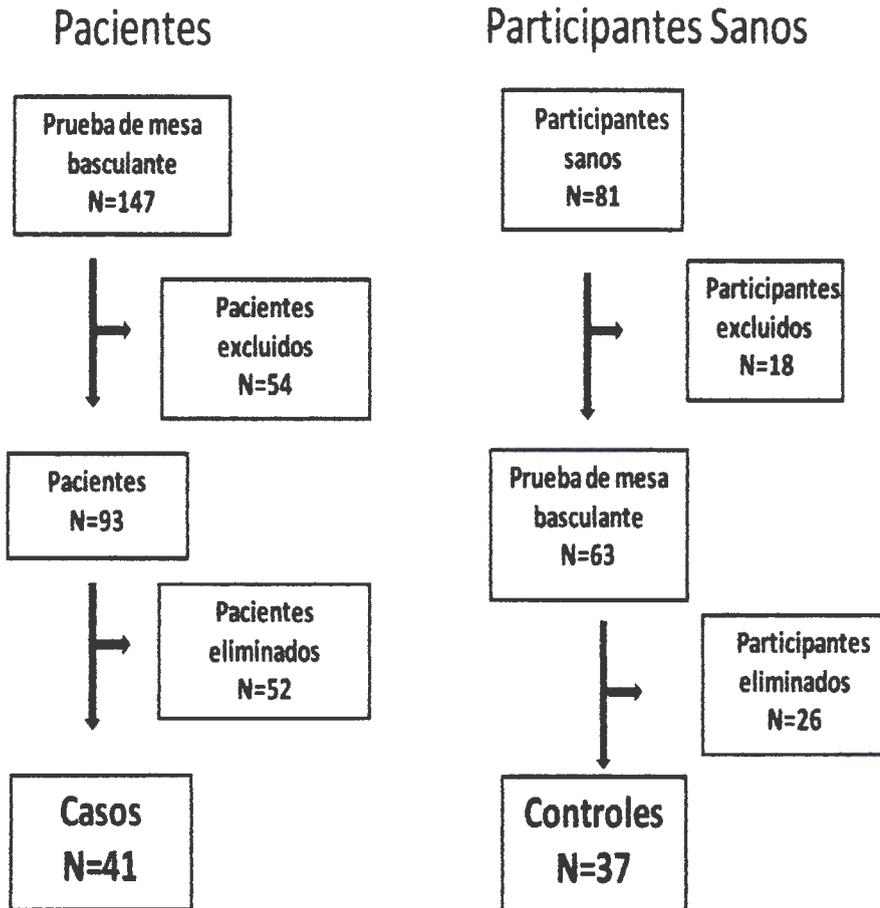
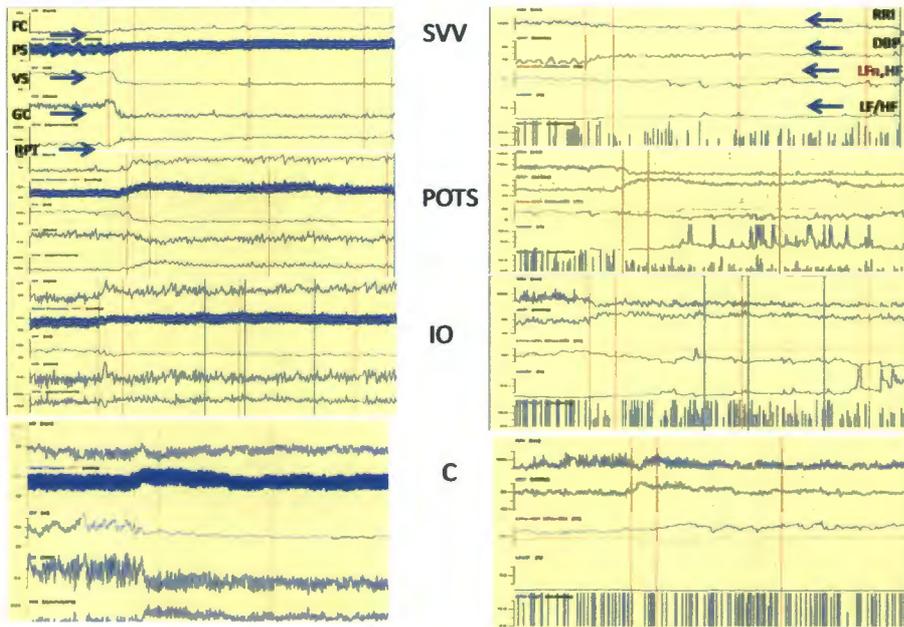


Fig. 5 Estrategia utilizada en la selección de los participantes, en la fase de reclutamiento de la muestra. Diagrama de flujo de la obtención de la muestra de pacientes y controles en el estudio.



Tiempo →

Fig. 6 Ejemplo del espectro de diferentes variables durante la prueba de mesa basculante de pacientes con SVV, IO, POTS y el grupo control. En esta figura se observa particularmente en la FC, PS y LF/HF, que en los pacientes con SVV la respuesta es prácticamente una línea y en los pacientes con POTS e IO la respuesta es zigzagante. En el control la variación en la FC es regular y el LF/HF no presenta prácticamente variaciones. Abreviaturas= FC: Frecuencia cardíaca, PS: Presión sanguínea, VS: volumen sistólico, GC: Gasto cardíaco, RRI: Índice del intervalo RR del ECG, DBP: Presión sanguínea diastólica, Lfnu-dBP: tono simpático de la presión diastólica normalizado, HFnuRRI: parasimpático de índice del IRR del ECG normalizado y LF/HF: balance simpático-vagal.

7.1 Características de los participantes

En la Tabla 1 se muestran las características de los grupos estudiados. De 147 pacientes reclutados en un período de 18 meses, 41 pacientes cumplieron con los criterios de selección, de estos 26 (63.4%) fueron mujeres y 15 hombres, con una mediana de edad de 25 años. El 60.9% de los pacientes presentaron síndrome de intolerancia ortostática, 19.5% síncope vasovagal y 19.5% síndrome de taquicardia postural ortostática.

De 81 voluntarios sanos para el grupo control, finalmente se incluyeron a 37, de ellos 13 (35.1%) fueron mujeres y 24 hombres con una mediana de edad de 25 años. El porcentaje de mujeres fue mayor en el grupo de pacientes que en los controles ($p=0.01$) No hubo diferencias estadísticamente significativas al comparar la edad entre pacientes y controles.

Tabla 1. Características de los participantes en los grupos estudiados

Variable		Casos (n=41)	Controles (n=37)
Sexo	Femenino (n=39)*	26 (63.4%)	13 (35.1%)
	Masculino (n=39)	15 (36.6%)	24 (64.9%)
Edad		25.0	25.0
(mediana, 1er y 3er cuartil)		(18,36.5)	(22,29)
Intolerancia Ortostática		25 (61.0 %)	-
Síncope Vasovagal		8 (19.5 %)	-
Síndrome de Taquicardia Postural Ortostática		8 (19.5 %)	-

*p=0.01

En esta tabla se muestra las diferencias estadísticamente significativas por género tanto en el grupo de pacientes como en los controles (p=0.01). En los pacientes, el mayor porcentaje pertenece al grupo de intolerancia ortostática.

7.2 Caracterización genotípica de los participantes

El equilibrio de Hardy-Weinberg, un modelo teórico para genética de poblaciones, se basa en la hipótesis de que los individuos en una población dada tienen la misma probabilidad de aparearse y que este apareamiento es al azar. Que la población es suficientemente grande que minimiza las diferencias entre individuos. Que la población no está sometida a migración, mutación o selección. Y que las frecuencias alélicas y genotípicas se mantienen constantes de generación en generación. Bajo estas

circunstancias las poblaciones genéticas se mantienen en equilibrio. Así en este estudio la distribución del genotipo no fue diferente de lo predicho por el equilibrio de Hardy-Weinberg en el grupo control. ($p>0.05$).

En la figura 7, en el panel de la izquierda se muestra el patrón de corrimiento electroforético en gel de acrilamida al 8%, del DNA genómico amplificado por PCR y digerido con PstI, para detectar las bandas de 502pb que corresponde al alelo Arginina (Arg) y 477pb del alelo Cisteína (Cys) del gen del receptor α_{1a} . Y en el panel de la derecha el patrón de corrimiento electroforético en gel de acrilamida al 8%, del DNA genómico amplificado por PCR para identificar las bandas de 112pb para el alelo de inserción (I) y la banda de 103 pb para el alelo de delección (D) del gen receptor α_{2b} , comparando con un marcador de peso molecular de 100 pb.

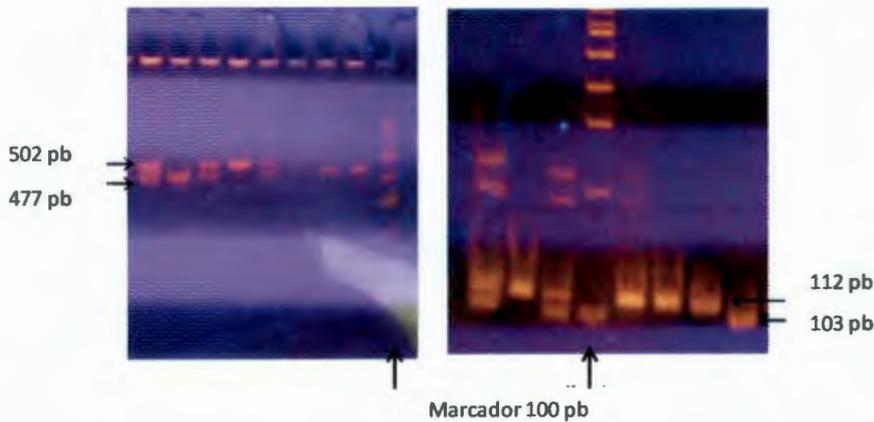


Fig. 7 Corrimiento electroforético en geles de acrilamida al 8% para la identificación de los alelos de los genes de los receptores α_{1a} y α_{2b} adrenérgicos. En el panel de la izquierda se identifica al alelo Arg con la banda de 502pb y Cys de 477 pb comparado con el marcador de peso molecular de 100pb. En el panel de la derecha, el fragmento de 112pb identifica al alelo de Inserción y el de 103 pb al de delección comparando con el marcador de peso molecular de 100 pb.

La tabla 2 muestra la frecuencia y distribución del genotipo del polimorfismo Arg347Cys del receptor α_{1a} adrenérgico. Al comparar con el grupo control en los pacientes heterocigotos se encuentra con mayor frecuencia en aquellos con IO y POTS ($p=0.002$, OR[IC:95%]=5.87[1.59,22.89], $p=0.02$, OR [IO:95%]=10.27 [1.05,246]), respectivamente; en tanto que en el grupo de SVV la mayor proporción tuvieron el genotipo Arg/Arg respecto del grupo control ($p=0.03$,OR [IC:95%]=5.8[0.83,43.9]).

La distribución y frecuencia del genotipo del polimorfismo I/D del receptor α_{2b} adrenérgico, se muestran en la tabla 3. Se observa que tanto en el

grupo de IO como en los controles el genotipo homocigoto I/I es el más frecuente, en el grupo de POTS el genotipo más frecuente es el heterocigoto I/D, en tanto que en el SVV los genotipos homocigoto I/I como el heterocigoto I/D presentaron la misma frecuencia. No se encontraron diferencias significativas al comparar con el grupo control.

Tabla 2. Distribución de las frecuencias génicas del polimorfismo Arg347Cys del gen del receptor α_{1a} adrenérgico en los grupos estudiados.

Genotipo	Grupo							
	IO		SVV		POTS		C	
	N	%	n	%	N	%	n	%
Arg/Arg	1	4.0	4	50.0*	1	12.5	8	21.6
Arg/Cys	20 [§]	80.0	3	37.5	7 [#]	87.5	15	40.5
Cys/Cys	4	16.0	1	12.5	0	0.0	14	37.8

[§] p=0.002, OR [IC: 95%]=5.87 (1.59,22.89)

[#] p=0.02, OR [IC: 95%]=10.27 (1.05,246)

*p=0.03, OR [IC: 95%]= 5.8 (0.83, 43.9)

Tabla 3 Distribución de las frecuencias génicas del polimorfismo I/D del gen del receptor α_{2b} -adrenérgico en los grupos estudiados.

Genotipo	Grupo							
	IO		SVV		POTS		C	
	N=25		N=8		N=8		N=37	
	n	%	n	%	n	%	n	%
I/I	16	64.0	4	44.4	3	37.5	24	64.9
I/D	9	36.0	4	44.4	5	62.5	9	24.3
D/D	0	0.0	1	11.1	0	0.0	4	10.8

$p > 0.05$

7.3 Análisis de correspondencias

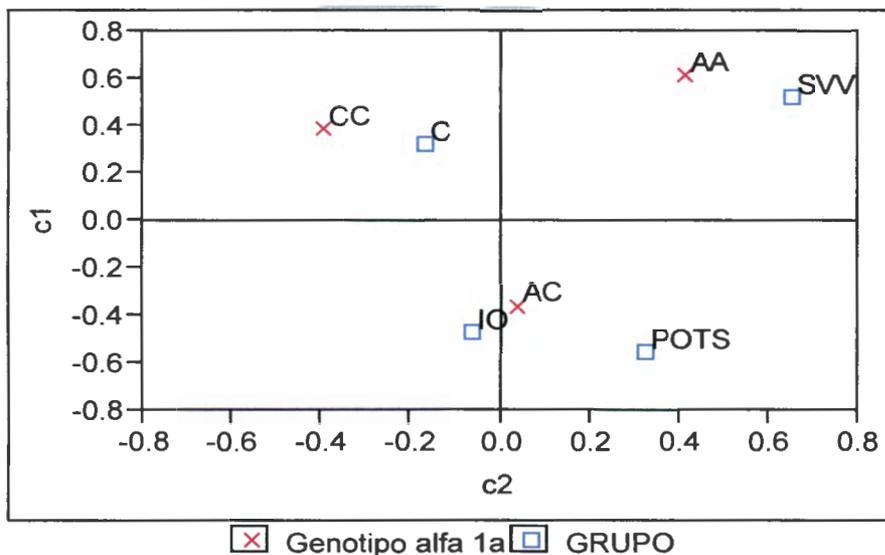
El análisis de correspondencias es una técnica estadística que permite ver la asociación entre variables mediante un diagrama cartesiano, donde la proximidad entre puntos está relacionada con la asociación de las variables analizadas, cuanto más cercanos están dos puntos, entonces la frecuencia observada tiende a ser mayor que la esperada bajo la hipótesis de independencia de las variables medidas. Y cuanto más cercano al origen este un punto, éste está asociado a una variable más parecida a su perfil. Esto es dos variables que estén muy cerca entre sí pero alejadas del centro

significa que hay dependencia entre ellas o están asociadas. Dos variables que estén cercanas una de otra pero cerca del centro significa que son muy parecidas pero que no dependen una de otra o no hay asociación. Así la gráfica 1 muestra la correspondencia del polimorfismo Arg347Cys en los grupos estudiados. El genotipo homocigoto Arg/Arg se asocia con el SVV y el genotipo homocigoto Cys/Cys identifica al grupo control, la probabilidad de correspondencia tiene un valor de $p=0.003$

Analizando la correspondencia entre el polimorfismo Arg347Cys en los pacientes que presentaron o no síncope independientemente del grupo al que pertenecían, observamos en la gráfica 2 que las variables están alineadas al centro, donde 1 es paciente que presentó síncope y 0 paciente que no presentó síncope por lo que entonces no hay asociación entre el genotipo y la presentación o no de síncope.

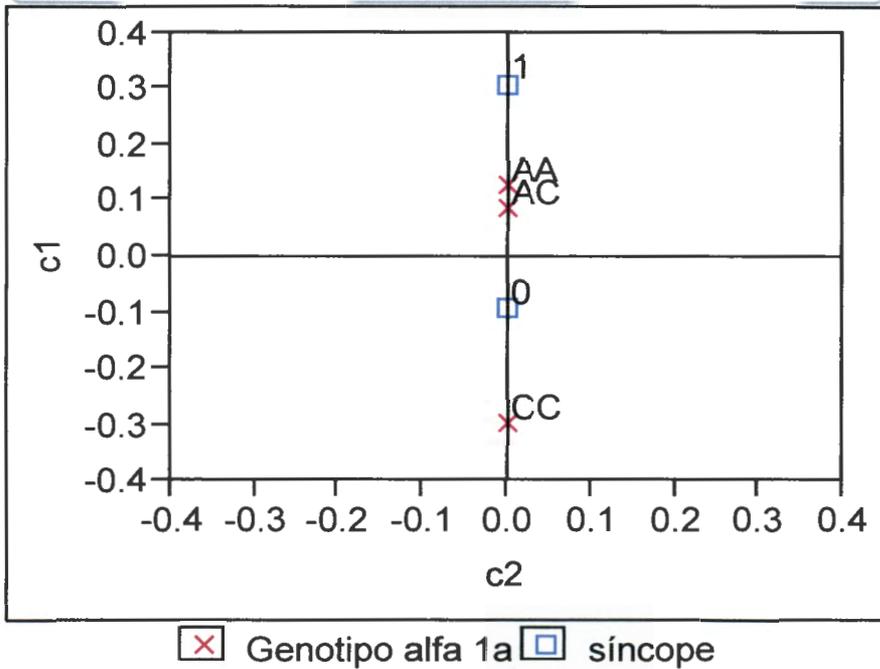
Examinando el análisis entre la variable grupo-género, esto es, estar en un grupo y ser hombre o pertenecer al mismo grupo pero ser mujer, y la correspondencia con el polimorfismo Arg347Cys. En la gráfica 3 podemos observar una clara cercanía entre pertenecer al grupo de SVV y ser homocigótico Arg/Arg siendo mujer, en tanto que pertenecer al grupo control y género masculino corresponde a los homocigotos para ambos alelos, pero si se es mujer, el genotipo que le caracteriza es homocigota Cys/Cys. La cercanía al centro del grupo IO y POTS nos habla de su parecido entre ellos, al igual que es indiferente el género y tener el genotipo heterocigoto

Arg/Cys. El valor de p para este análisis de correspondencia fue de $p=0.003$.

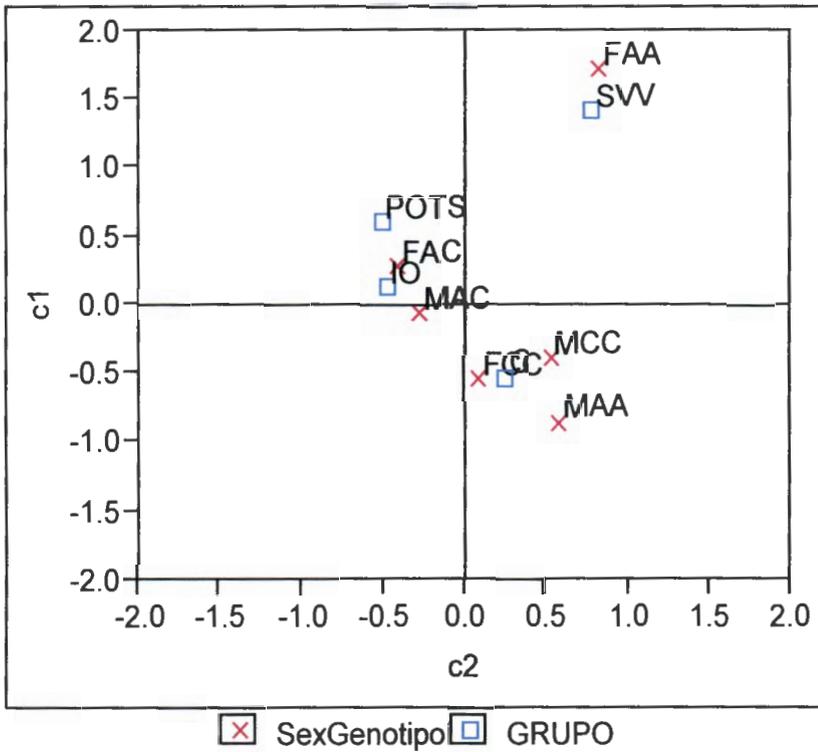


$p=0.003$

Gráfica 1 Análisis de correspondencias de la asociación entre del grupo en función del genotipo del receptor α_{1a} adrenérgico. En el cuadrante superior derecho se observa la cercanía entre el genotipo Arg/Arg (AA) y la pertenencia al grupo de SVV. En el cuadrante superior izquierdo se encuentran cercanos el genotipo Cys/Cys (CC) y el grupo control (C), ambos alejados del centro.



Gráfica 2. Correspondencia entre el polimorfismo Arg347Cys y los pacientes con y sin respuesta de síncope. Todas las variables medidas se encuentran sobre el eje central, lo que indica que no hay independencia. Arg/Arg (AA), Arg/Cys (AC), CysCys (CC), 1: paciente con síncope, 0: paciente sin síncope



p<0.05

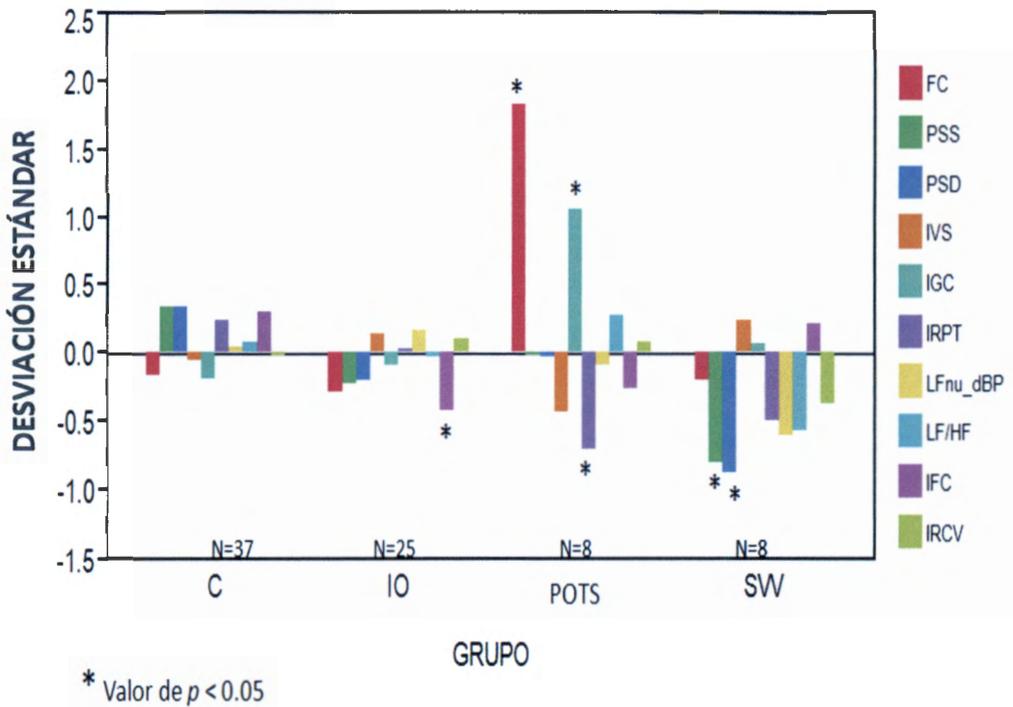
Gráfica 3. Correspondencia entre grupo y la variable género-genotipo Arg 347Cys. En el cuadrante superior derecho hay cercanía entre el grupo de síncope y ser mujer con el genotipo Arg/Arg (FAA) y alejados del centro. Cercanos al centro están en un cuadrante indiferenciado ser hombre o mujer pero con genotipo Arg/Cys (MAC, FAC) y pertenecer al grupo IO ó POTS. El genotipo Arg/Arg o Cys/Cys es indiferente si se es hombre (MCC.MAA) y el grupo control (C) y o ser mujer pero con genotipo Cys/Cys (FCC).

7.5 Comparación de las medias de las variables medidas durante la prueba de mesa basculante.

Las variables estudiadas durante la PMB tienen distintas escalas de medición, para llevar a todas ellas a una misma escala, se estandarizaron, esto es al valor de cada variable en cada individuo, se le resta la media y se divide entre la desviación estándar. Posteriormente se compararon las medias de las variables, en cada fase de la PMB entre cada grupo de pacientes con el grupo control. En la gráfica 4.1 se indica el significado de las siglas y se explica el significado de los ejes, siendo lo mismo en las gráficas consecutivas. En cada gráfica el cero indica la media de la variable en el grupo, las barras muestran la variación de la variable por arriba o por abajo de la media, la variación se mide en desviaciones estándar, los asteriscos indican en que variable hubo diferencia estadísticamente significativa al comparar con el grupo control. En cada grupo de pacientes se muestra el número de sujetos en cada fase de la prueba.

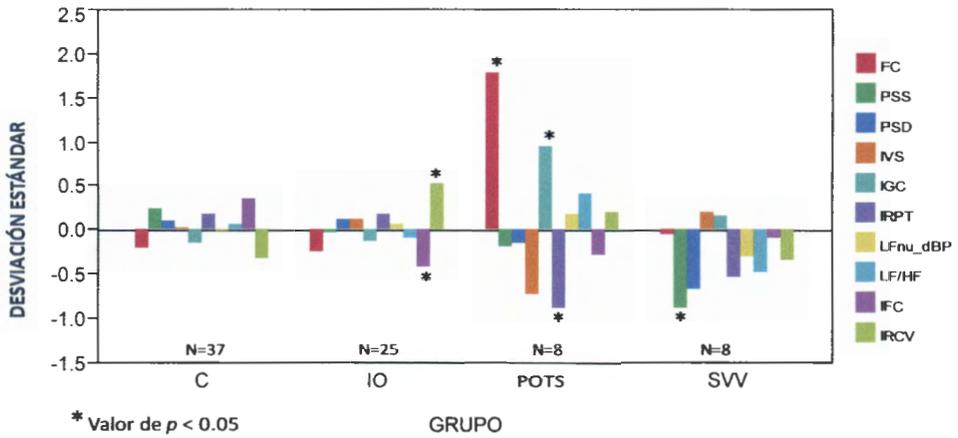
En las gráficas 4.1 a 4.10 se muestra la conducta de los valores estandarizados de estas variables en las diferentes fases de la PMB. Los pacientes con IO se caracterizan por una respuesta a la baja del índice del flujo cerebral y a la alta del índice de las resistencias cerebro-vasculares comparado con el grupo control. Esta respuesta en el caso del IFC se observa desde que están en decúbito supino (Gráfica 4.1), y se mantiene aún en la recuperación (Gráfica 4.10). En los pacientes con POTS fueron

tres las variables características: la frecuencia cardíaca y el índice del gasto cardíaco a la alta en por lo menos una desviación estándar y a la baja en el índice de las resistencias periféricas totales, se mantiene esta conducta desde que están en la etapa basal (Gráfica 4.1 a 4.9) y sólo en la recuperación, el índice de las resistencias periféricas totales volvió al valor medio (Gráfica 4.10). En los pacientes con SVV, la respuesta de las variables medidas tiende a la baja durante toda la prueba, aunque solo la presión sanguínea sistólica mantuvo una diferencia significativa al comparar con el grupo control desde la etapa basal y durante los primeros 5 minutos de la prueba (Gráfica 4.1 a 4.5), durante el resto del reto ortostático prácticamente los valores de las variables fueron similares al grupo de controles; sin embargo, a lo largo de la prueba los pacientes fueron sufriendo síncope en el minuto 25, ninguno de los pacientes continuaba en la prueba.

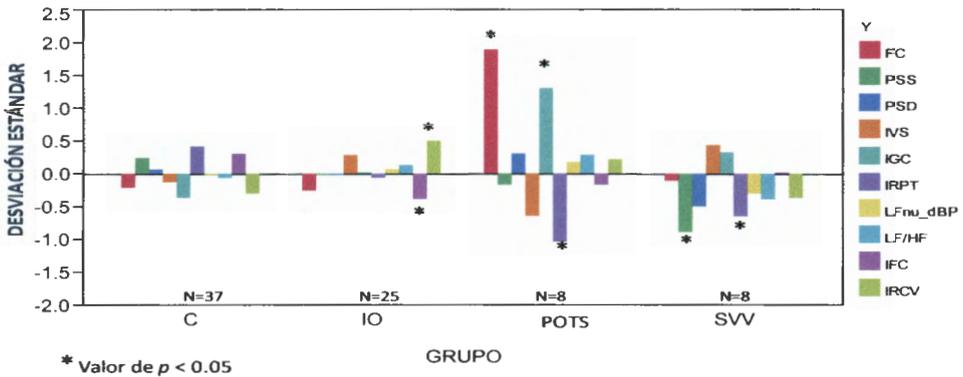


Gráfica 4.1 Comparación del promedio de las variables estandarizadas entre cada grupo de pacientes y el grupo control. Etapa basal. El cero indica la media de la variable en el grupo, las barras muestran el cambio de la variable en el grupo medido en desviaciones estándar.

En la etapa basal, comparando con el grupo control. En el grupo IO el IFC tiene una conducta por abajo respecto de la media en su grupo. En los pacientes con POTS la FC e IGC tienen una respuesta a la alta y el IRPT a la baja. En el grupo de SWV tanto la PSS como la PSD se conducen a la baja respecto del promedio del grupo. Abreviaturas de los parámetros evaluados: FC: frecuencia cardíaca, PSS: presión sanguínea sistólica, PSD: presión sanguínea diastólica, IVS: índice del volumen sistólico, IGC: índice del gasto cardíaco, IRPT: índice de las resistencias periféricas totales, LFnú_dPS: componente normalizado en % de las bajas frecuencias de la presión sistólica, LF/HF: índice simpático-vagal, IFC: Índice del flujo cerebral, IRCV: Índice de las resistencias cerebro-vasculares

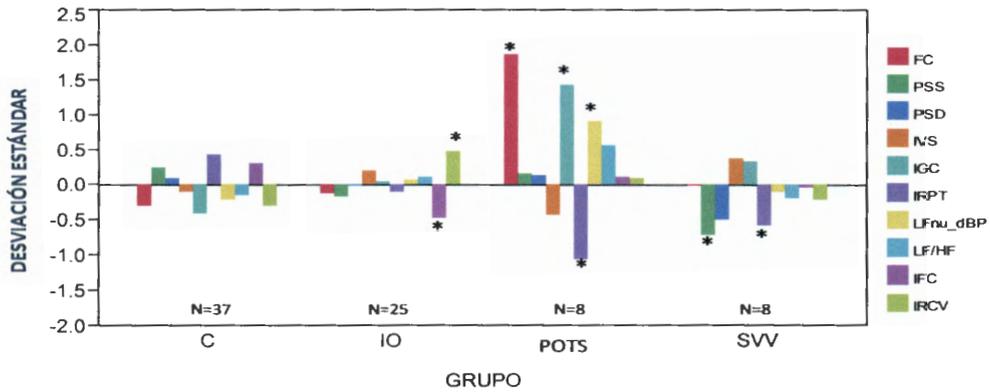


Gráfica 4.2. Fase temprana del primer minuto del reto ortostático (E). En los primeros 30 latidos del primer minuto del reto ortostático, comparando con el grupo control. En el grupo de IO el ÍFC tiene una conducta hacia abajo respecto de la media en su grupo y a la alta en el IRCV, en los pacientes con POTS se mantiene la FC e IGC están a la alta y el IRPT a la baja, en el grupo de SVV sólo la PSS comporta a la baja. Las abreviaturas de los parámetros evaluados son las mismas que en la gráfica 4.1

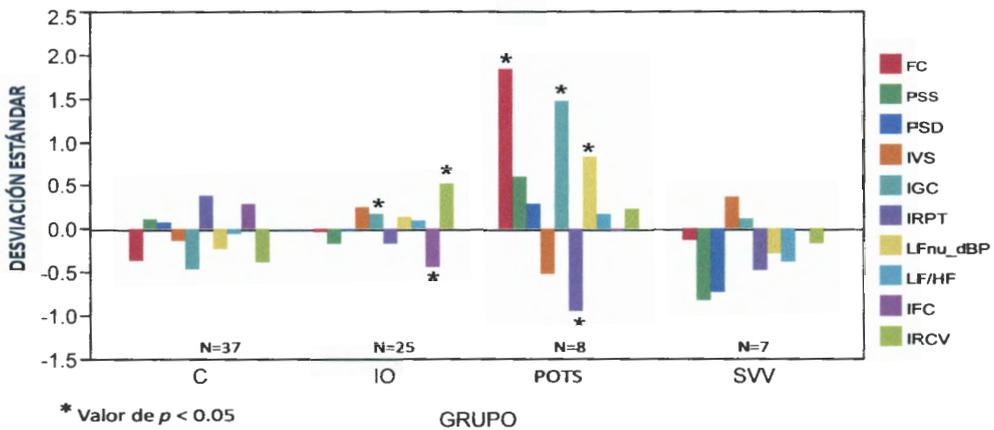


Gráfica 4.3. Fase tardía del primer minuto del reto ortostático (L) En los últimos 30 latidos del primer minuto del reto ortostático. Comparando con el grupo control. En el grupo de IO se mantiene la conducta del ÍFC hacia abajo respecto de la media y a la alta en el IRCV, en

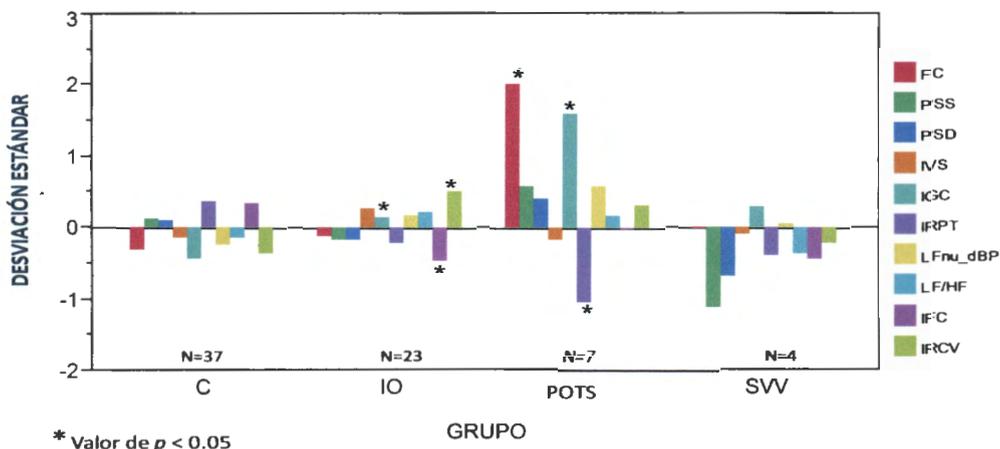
los pacientes con POTS se mantiene la FC e IGC están a la alta y el IRPT a la baja, en el grupo de SVV la PSS además del IRPT comportan a la baja. Las abreviaturas de los parámetros evaluados son las mismas que en la gráfica 4.1



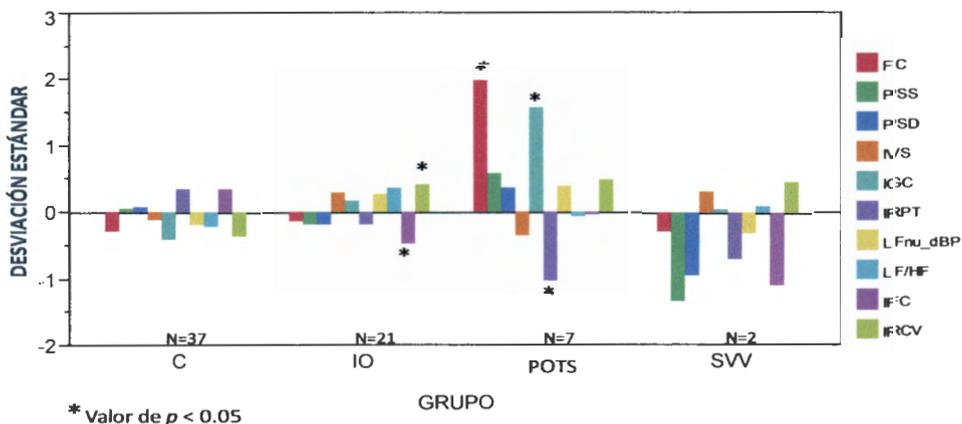
Gráfica 4.4 Minuto 5 del reto ortostático. A los 5 minutos del reto ortostático, comparando con el grupo control. En el grupo de IO se mantiene la conducta del ÍFC hacia abajo respecto de la media y a la alta en el IRCV, en los pacientes con POTS la FC, IGC y el el LFnu_dBP están a la alta y el IRPT a la baja, en el grupo de SVV se mantiene la PSS y el IRPT a la baja. Las abreviaturas de los parámetros evaluados son las mismas que en la gráfica 4.1



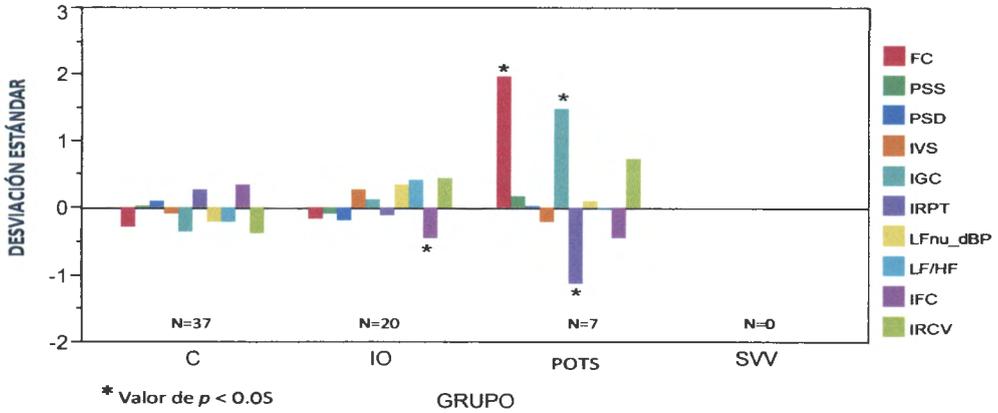
Gráfica 4.5. Minuto 10 del reto ortostático. A los 10 minutos del reto ortostático, comparando con el grupo control. En el grupo de IO la conducta del ÍFC es hacia abajo respecto de la media y a la alta el IGC y el IRCV, en los pacientes con POTS la FC, IGC y el LFnú_dBP están a la alta y el IRPT a la baja. Las abreviaturas de los parámetros evaluados son las mismas que en la gráfica 4.1



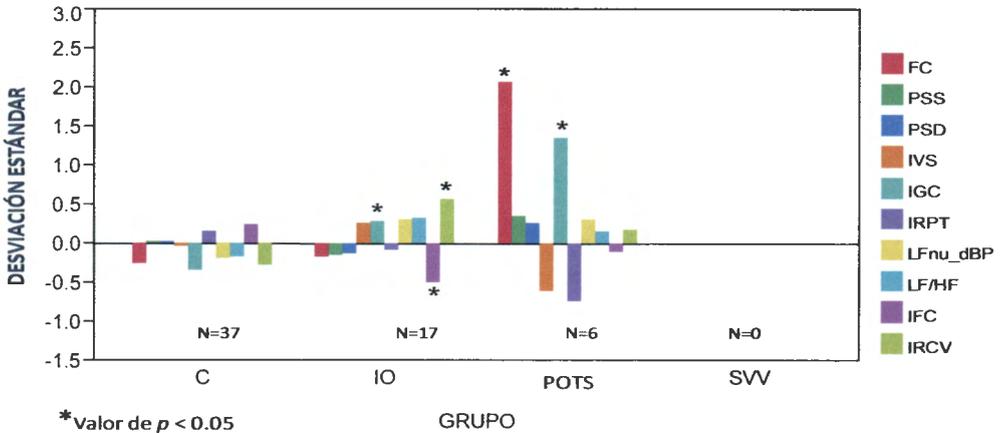
Gráfica 4.6. Minuto 15 del reto ortostático. A los 15 minutos del reto ortostático, comparando con el grupo control. En el grupo de IO la conducta del ÍFC es hacia abajo respecto de la media y a la alta el IGC y el IRCV, en los pacientes con POTS la FC y el IGC están a la alta y el IRPT a la baja. Las abreviaturas de los parámetros evaluados son las mismas que en la gráfica 4.1



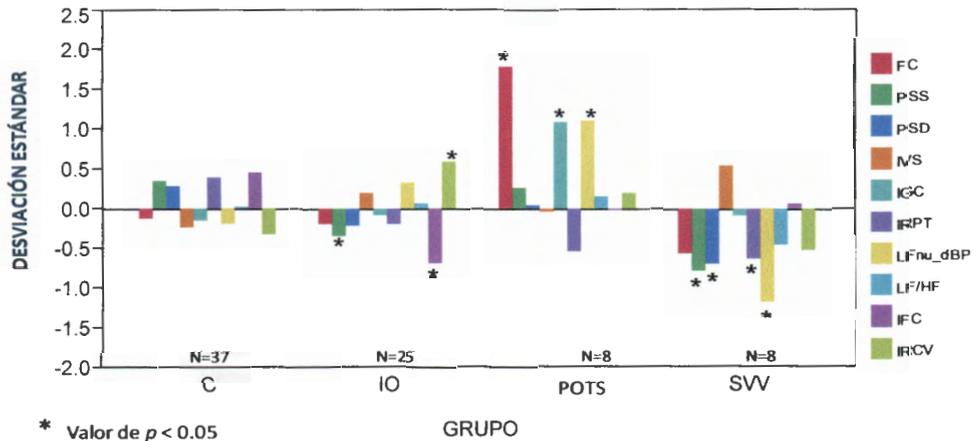
Gráfica 4.7 Minuto 20 del reto ortostático. A los 20 minutos del reto ortostático, comparando con el grupo control. En el grupo de IO la conducta del ÍFC es hacia abajo y a la alta el IRCV, en los pacientes con POTS la FC, y el IGC están a la alta y el IRPT a la baja. Las abreviaturas de los parámetros evaluados son las mismas que en la gráfica 4.1



Gráfica 4.8 Minuto 25 del reto ortostático. A los 25 minutos del reto ortostático, comparando con el grupo control. En el grupo de IO se mantiene el ÍFC hacia abajo, en los pacientes con POTS la FC, y el IGC están alta y el IRPT a la baja. Las abreviaturas de los parámetros evaluados son las mismas que en la gráfica 4.1



Gráfica 4.9 Minuto 30 del reto ortostático. A los 30 minutos del reto ortostático, comparando con el grupo control. En el grupo de IO la conducta del ÍFC es hacia abajo y alta en el IGC y el IRCV, en los pacientes con POTS se mantiene alta la FC, y el IGC respecto de la media. Las abreviaturas de los parámetros evaluados son las mismas que en la gráfica 4.1



Gráfica 4.10 Recuperación en posición supina. En los valores de los 5 minutos de la recuperación, comparando con el grupo control. En el grupo de IO la PSS y el ÍFC tiene una conducta hacia abajo respecto de la media en su grupo y a la alta en el IRCV, en los pacientes con POTS se mantiene la FC, IGC y el LFnu_dBP están a la alta, en el grupo de SVV PSS, PSD, IRPT y el LFnu_dBP comportan a la baja. Las abreviaturas de los parámetros evaluados son las mismas que en la gráfica 4.1

La tabla 4 muestra de manera resumida tanto los valores de p en las variables donde hubo diferencias significativas, así como en qué fase de la prueba se observaron estas diferencias. En esta tabla es notable las variables que caracterizan al grupo de pacientes con IO, son la disminución del índice del flujo sanguíneo cerebral y el aumento del índice de las resistencias cerebro vasculares. En tanto que en el grupo de POTS lo caracteriza, los valores significativamente por arriba de la media de la frecuencia cardíaca e índice del gasto cardíaco y valor hacia debajo de la media del índice de las resistencias cerebro-vasculares. Sin embargo, no hay una variable que caracterice al grupo de pacientes con SVV.

Comparación por género de las variables medidas en el grupo IO y controles durante la PMB.

Los valores de p en donde hubo diferencia significativa entre género en el grupo de pacientes con IO y en el grupo control, durante la PM se muestran en la tabla 5. En el grupo control hubo diferencias en la presión sanguínea sistólica durante toda la prueba exceptuando los minutos 15 y 20, a partir del minuto 20 y hasta la recuperación hubo diferencias en la presión sanguínea diastólica. En el índice del flujo sanguíneo cerebral se observaron diferencias entre género en los minutos 5,10 y valores límite en los minutos 20 y 30: Pero las diferencias en el índice de las resistencias cerebro vasculares se presentaron a partir del minuto 5 hasta la recuperación.

Tabla 4 Valor de p significativo en la comparación entre pacientes y el grupo control en la PMB

	FC	PSS	PSD	IVS	IGC	IRTP	Lfmu_dBP	LF/HF	IFC	IRCV	
IO	-	-	-	-	-	-	-	-	0.015	-	B
	-	-	-	-	-	-	-	-	0.007	0.001	E
	-	-	-	-	-	-	-	-	0.02	0.0049	L
	-	-	-	-	-	-	-	-	0.007	0.007	5
	-	-	-	-	0.01	-	-	-	0.01	0.001	10
	-	-	-	-	0.03	-	-	-	0.005	0.0009	15
	-	-	-	-	-	-	-	-	0.003	0.002	20
	-	-	-	-	-	-	-	0.037	0.004	0.0004	25
	-	-	-	-	-	-	-	-	0.028	0.006	30
-	0.01	-	-	-	-	-	-	<0.0001	0.0007	REC	
POTS	<0.0001	-	-	-	0.0036	0.037	-	-	-	-	B
	<0.0001	-	-	-	0.01	0.016	-	-	-	-	E
	<0.0001	-	-	-	<0.0001	0.0002	-	-	-	-	L
	<0.0001	-	-	-	<0.0001	0.0001	0.01	-	-	-	5
	<0.0001	-	-	-	<0.0001	0.001	0.015	-	-	-	10
	<0.0001	-	-	-	<0.0001	0.002	-	-	-	-	15
	<0.0001	-	-	-	<0.0001	0.004	-	-	-	-	20
	<0.0001	-	-	-	<0.0001	0.002	-	-	-	-	25
	<0.0001	-	-	-	<0.0001	-	-	-	-	-	30
<0.0001	-	-	-	0.001	-	0.0002	-	-	-	REC	
SVV	-	0.0086	0.0046	-	-	-	-	-	-	-	B
	-	0.01	-	-	-	-	-	-	-	-	E
	-	0.01	-	-	-	0.0089	-	-	-	-	L
	-	0.038	-	-	-	0.013	-	-	-	-	5
	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	10
	-	0.049	-	-	-	-	-	-	-	-	15
	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	20
	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	25
	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	30
-	0.007	0.038	-	-	0.02	0.01	-	-	-	REC	

En la columna de la izquierda se indica el grupo estudiado, en la parte superior están las siglas de las variables medidas, en el cuerpo de la tabla se encuentra el valor de p en aquellas variables donde hubo diferencia al comparar con el grupo control. En la columna de la derecha muestra los tiempos de la prueba.

Tabla 5 Valores de p en las variables que hubo diferencia entre género, en los pacientes con IO y el grupo control en la PMB

	FC	PSS	PSD	IVS	IGC	IRTP	Lfnu_dBP	LF/HF	IFC	IRCV	
IO	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	B
	-	0.004	0.03	0.035	-	-	-	-	-	-	E
	-	-	0.01	0.03	-	-	-	-	-	-	L
	-	0.025	0.02	-	-	-	-	-	-	-	5
	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	10
	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	15
	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	20
	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	25
	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	30
	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	REC
C	-	0.02	-	-	-	-	-	0.049	-	-	B
	-	0.036	-	-	-	-	-	-	-	-	E
	-	0.01	-	-	-	-	-	-	-	-	L
	-	0.009	-	-	-	-	-	-	0.03	0.001	5
	-	0.025	-	-	-	-	-	-	0.04	0.0006	10
	-	-	-	-	-	-	-	-	-	0.001	15
	-	-	0.018	-	-	-	-	-	0.046	0.02	20
	-	0.037	0.01	-	-	-	-	-	-	0.0004	25
	-	0.046	0.034	-	-	-	-	-	0.048	0.001	30
	-	0.027	0.02	-	-	-	-	-	-	0.01	REC

En la columna de la izquierda se indica el grupo estudiado, en la parte superior están las siglas de las variables medidas, en el cuerpo de la tabla se encuentra el valor de p en aquellas variables donde hubo diferencia entre géneros y en la columna de la derecha muestra los tiempos de la prueba.

8. DISCUSIÓN

Los principales hallazgos de este fueron: a) el género femenino es el más frecuente en el grupo de pacientes, b) la mayoría de los pacientes se ubican en el grupo denominado IO, c) El polimorfismo Arg347Cys del receptor α_{1a} adrenérgico se asocia con los síndromes estudiados, d) las variables IFC, IRCV, IGC, IRPT y FC comparadas con el grupo control diferencian la respuesta de los pacientes de IO y POTS pero no los de SVV.

Prevalencia del género femenino en los pacientes

A finales del siglo XIX en la denominada era Victoriana el desmayo era un rasgo de feminidad, actualmente existen varios reportes en la literatura científica que muestran que los síndromes de intolerancia ortostática son más frecuentes en las mujeres⁴²⁻⁴⁴. En nuestros resultados encontramos mayor frecuencia de mujeres que hombres en los grupos de pacientes, en tanto que en el grupo de controles fue mayor el número de hombres. Por esta razón en este estudio no hubo la misma proporción de hombres y mujeres, además de que no fue un estudio pareado. Estos resultados están acorde con la literatura.

Intolerancia ortostática sin taquicardia

En cuanto a la distribución de los pacientes, observamos que la mayoría de los pacientes pertenecían a un grupo de individuos con síntomas de intolerancia ortostática que durante la PMB, mostraron una respuesta similar

a la de los pacientes con POTS pero sin cumplir con el criterio del incremento en la frecuencia cardíaca. Parsaik y cols⁴⁵ estudiando el desacondicionamiento cardiovascular en 184 pacientes con síntomas de intolerancia ortostática, observaron que el 54.3% no cumplían con los criterios de POTS definiéndolos como IO sin taquicardia ortostática, ellos encontraron que el desacondicionamiento cardiovascular era común en ambos grupos. Posteriormente este grupo hizo un estudio comparativo entre estos dos grupos de pacientes (IO y POTS) en la presentación clínica, respuesta autonómica y al ejercicio⁴⁶, encontrando que ambos grupos fueron muy similares en los síntomas clínicos como: síncope, pre-síncope, palpitaciones, intolerancia al calor, al ejercicio y náusea, entre otros. También fueron similares en los parámetros autonómicos, en los valores de hemoglobina, valores de sodio en orina de 24 hrs y de noradrenalina en plasma tanto en posición supina como en posición de pie, concluyendo que son entidades diferentes con una presentación clínica similar. Nuestros hallazgos corroboran que son entidades clínicamente similares y una aportación mas es que son genéticamente similares en cuanto al polimorfismo Arg347Cys del receptor α_{1a} adrenérgico. Sin embargo, la etiología de los síntomas de disautonomía que presentan estos dos grupos de pacientes, tienen de acuerdo a nuestros resultados causas muy diferentes. En el grupo de IO parecen ser el resultado de la disminución del flujo sanguíneo cerebral.

Regulación del flujo sanguíneo cerebral en el ortostatismo

El flujo sanguíneo cerebral (FSC) se mantiene constante prácticamente independiente a la presión arterial sistémica (PAS), gracias a la autorregulación cerebral (AC), esto es, a la capacidad de los vasos sanguíneos cerebrales para mantener el FSC⁴⁷ ante cambios rápidos de la PAS. El cambio en la velocidad del FSC se da en segundos, los síntomas de la hipoperfusión cerebral parecen ser la consecuencia de un desequilibrio en esta regulación. El FSC se puede medir de manera indirecta mediante la velocidad de flujo de la arteria cerebral media, mediante la ecografía con Doppler transcraneal, la espectroscopía cercana al infrarrojo que son técnicas no invasivas⁴⁸.

El principal regulador de FSC es la $p\text{CO}_2$ de la sangre arterial: en la hipercapnia hay dilatación de la vasculatura cerebral y vasoconstricción en la hipocapnia⁴⁹. Sin embargo, para mantener el FSC se requiere de la conjugación compleja de varios mecanismos que operan en varios niveles desde el molecular, celular y supra celular entre otros esta la respuesta vasomotora miogénica, la tensión de oxígeno, el metabolismo cerebral y el control neurogénico. Particularmente la autorregulación cerebral se ha relacionado con la sensibilidad barorrefleja^{50,51}, fibras nerviosas simpáticas que inervan el lecho vascular cerebral⁵² y las arteriolas que tienen receptores adrenérgicos alfa y beta⁵³. Los estudios acerca de la influencia del SNA en el FSC o a la AC son controversiales, sin embargo algunos

indican que la actividad simpática influye en el FSC. La respuesta del sistema nervioso simpático (SNS) se puede inducir de manera controlada con diversas técnicas como lo son la maniobra de Valsalva y la PMB. Zhang y colaboradores⁵⁴ estudiando la dinámica cerebral durante la maniobra de Valsalva después del bloqueo ganglionar, observaron que aumentaba el FSC, posteriormente este mismo grupo buscando demostrar que la activación simpática mediante aplicación de presión negativa al cuerpo (LBNP por sus siglas en inglés) provoca vasoconstricción cerebral y en consecuencia reducción del FSC, sin embargo, encontraron que el bloqueo no impide la reducción de la velocidad del FSC por lo que concluyeron que la vasoconstricción simpática no es un factor determinante en la reducción del FSC⁵⁵. Nuestros resultados indican que hay asociación del polimorfismo del receptor α_{1a} adrenérgico y que los pacientes con IO presentan una respuesta a la baja del FSC respecto de los controles ante la activación del SNA. Sin embargo, es necesario tener más evidencias que nos permitan explicar el punto donde podría actuar este polimorfismo ya que existen diferencias regionales de la AC que afectan el FSC⁵⁶⁻⁵⁹, aunado a que no hay estudios del efecto de los polimorfismos genéticos en la vasculatura cerebral.

El polimorfismo Arg347Cys del receptor α_{1a} adrenérgico se asocia con SVV y POTS

En un estudio paralelo a éste en 89 pacientes con SVV y con PMB positiva se encontró que el genotipo Arg/Arg se asoció con pertenecer al grupo de SVV en tanto que el genotipo Cys/Cys se asoció al grupo control⁶⁰, en este trabajo se postuló que este polimorfismo influye en el acoplamiento de una proteína mTolloid que interactúa con el extremo carboxilo terminal del receptor, esta interacción permite la internalización del receptor. La internalización o no del receptor en respuesta a la noradrenalina podría influir en la duración y/o efectividad de la vasoconstricción. Sin embargo tanto la asociación de IO y POTS con el genotipo Arg/Cys aunado a la respuesta diferencial en el FSC, RCV, RPT invita a considerar otras opciones en el papel de este polimorfismo en la fisiología. Este polimorfismo se ha asociado con la presión sanguínea²⁶⁻²⁹, alteraciones metabólicas en pacientes con esquizofrenia⁶¹, con el desarrollo del síndrome de dolor regional complejo tipo I⁶² y con el efecto del disulfiram en pacientes adictos a la cocaína⁶³. Paladini y Williams encontraron que la inervación noradrenérgica de las células dopaminérgicas puede directamente inhibir la actividad de las células dopaminérgicas y podría ser mediado por la activación del receptor α_{1a} adrenérgico⁶⁴. Shorter y colaboradores⁶³ explican la asociación del efecto del disulfiram dependiendo del genotipo del polimorfismo Arg347Cys por que el disulfiram inhibe la dopamina β -

hidroxilasa con lo que se reduce la producción de noradrenalina. En consecuencia dichos autores ellos piensan que de alguna manera el polimorfismo Arg da lugar a un acoplamiento "más estrecho" con la noradrenalina , por lo que se mantiene su nivel de actividad en tanto que Cys da un acoplamiento "más flojo", por lo que habría una reducción en los niveles de noradrenalina. Este grupo ve la acción del polimorfismo a nivel del acoplamiento con el agonista sin poder explicar cuál sería el mecanismo, ya que hay estudios que indican que los diferentes genotipos de este polimorfismo no presentan diferencias significativas en la unión al agonista⁶⁵. Esta hipótesis se acerca a la nuestra en cuanto a que con un genotipo hay un mejor acoplamiento que con otro, en nuestra hipótesis el receptor estaría más tiempo disponible y en consecuencia es más efectiva la acción de la noradrenalina como resultado del acoplamiento de la mTolloid, sin embargo, nuestro trabajo está ubicado en la respuesta constrictora en los vasos pudiendo este polimorfismo actuar en otros órganos como el cerebro y que además la acción que ejerce afecta a otros sistemas.

Las variables hemodinámicas y autonómicas comparadas con el grupo control diferencian a los pacientes con IO y POTS pero no con SVV.

Las variables que caracterizaron a los pacientes con POTS fueron la frecuencia cardíaca, el gasto cardíaco y las resistencias periféricas totales, el incremento en la frecuencia cardíaca es la característica de este

síndrome⁵ y el incremento en el gasto cardíaco parece ser consecuencia del incremento de la FC, se ha dicho que la disfunción en el reflejo de vasoconstricción en los lechos vasculares periféricos, da lugar a un déficit de la función vasomotora periférica y se produce la taquicardia para mantener la homeostasis¹². En nuestros resultados podemos observar desde la posición en decúbito supino que los pacientes con POTS tienen valores a la baja de las resistencias periféricas totales y se mantiene durante el ortostatismo, al no haber un buen retorno, la disminución del volumen cardíaco es compensado por la taquicardia, al tener un buen gasto cardíaco no hay hipoperfusión cerebral. Esta respuesta es fisiológica, sin embargo, la pregunta es por qué se mantiene después del período de estabilización y por qué los pacientes muestran síntomas de hipoperfusión cuando no hay diferencia en los valores del flujo cerebral comparado con el grupo control. Es claro que en estos pacientes puede haber más de una causa. Se han reportado como causas la hipovolemia^{66,67}, niveles altos de noradrenalina⁶⁸ y podría haber factores genéticos como el polimorfismo Arg347Cys, éste podría actuar tanto a nivel vascular como a nivel de sistema nervioso central, la acción de otros polimorfismos como los de los receptores β_1 , β_2 o el transportador de noradrenalina entre otros igualmente hay que considerarlos.

En los pacientes con SVV cuando observamos la respuesta de las variables medidas respecto del grupo control pareciera que responden de igual

manera hasta un punto en que parece vencerse la homeostasis en tanto que los controles lo mantienen. En estudios del polimorfismo Arg389Gly del receptor β_1 adrenérgico en pacientes con SVV^{69,70}, encontraron que el alelo Gly se asoció con aquellos pacientes que presentaron síncope durante la prueba ya sea en fase espontánea o en fase farmacológica. Igualmente hubo diferencias estadísticamente significativas entre aquellos en los que la PMB fue positiva comparado con los que presentaron prueba negativa. Y cuando se hizo el análisis de este polimorfismo en los pacientes con prueba positiva pero en función del tipo de respuesta hemodinámica (VASIS)⁷¹, se observó un gradiente del genotipo Arg/Gly con mayor frecuencia en los pacientes con respuesta cardioinhibitoria, seguido por la respuesta mixta y por último, la vasodepresora. En el estudio paralelo a este encontramos asociación del polimorfismo Arg347Cys del receptor α_{1a} adrenérgico con el SVV, lo que nos indica que la genética del SNA parece ser causa importante para el SVV.

9. LIMITACIONES DEL ESTUDIO

Es necesario aumentar el tamaño de muestra de todos los grupos aquí estudiados. En este análisis no se hizo una comparación entre la respuesta hemodinámica y autonómica entre el grupo de POTS y el de IO, que pudiera ayudar a caracterizar de mejor manera estos dos grupos

10.-PERSPECTIVAS

Caracterizar a cada grupo aquí estudiado, ya que de no habernos percatado del grupo denominado IO, aquellos pacientes que no mostraron signos de síncope durante la PMB hubiesen pasado como prueba negativa y los que presentaron síncope se hubiesen clasificados erróneamente como SVV. Por lo que es necesario caracterizar los diferentes grupos estudiados, particularmente el de IO. Es claro que la identificación de este grupo permite aumentar la importancia del análisis del registro, su revisión integral y, aunque los pacientes no muestren síncope durante la PMB, es necesario hacer un análisis más detallado y no solo clasificarlos como prueba negativa.

Es importante hacer estudios de funcionalidad del polimorfismo Arg347Cys, para ayudar en la explicación de nuestros resultados y otros estudios de asociación de este polimorfismo.

11. CONCLUSIONES

Los síndromes de intolerancia ortostática tardía son más frecuentes en las mujeres. El mayor porcentaje de los pacientes presentan un síndrome poco estudiado denominado intolerancia ortostática. El genotipo ArgCys del polimorfismo Arg347Cys del receptor α_{1a} se asocia con la intolerancia ortostática y el síndrome de taquicardia postural ortostática en tanto que el genotipo ArgArg se asocia con el síncope vasovagal. No hubo asociación del polimorfismo I/D del receptor α_{2b} adrenérgico. El flujo cerebral y las resistencias cerebro-vasculares comparado con el grupo control permiten diferenciar al grupo de intolerancia ortostática de los síndromes SVV y POTS y la frecuencia cardíaca, el gasto cardíaco y las resistencias periféricas totales caracteriza al grupo de POTS y lo diferencia de los grupos con intolerancia ortostática y SVV.

12. REFERENCIAS

1. Tanaka H, Fujita Y, Takenaka Y, Kajiwara S, Masutani S, Ishizaki Y, Matsushima R, Shiokawa H, Shiota M, Ishitani N, Kajimura M, Honda K, Task Force of Clinical Guidelines for Child Orthostatic Dysregulation, Japanese Society of Psychosomatic Pediatrics. Japanese clinical guidelines for juvenile orthostatic dysregulation version 1. *Pediatrics International* 2009;51(1):169-179
2. Kirstein SL, Insel PA. Autonomic nervous system pharmacogenomics: A progress report. *Pharmacological Reviews* 2004; 56:31-52
3. González Hermosillo JA. Los síndromes de intolerancia ortostática. *Archivos de Cardiología* 2001; 71(1):S58-S62
4. Consensus statement on the definition of orthostatic hypotension, pure autonomic failure, and multiple system atrophy. The Consensus Committee of American Autonomic Society and the American Academy of Neurology. *Neurology* 1996; 46(5):1470
5. Freeman R, Wieling W, Axelrod FB, Benditt DG, Benarroch, Biaggioni I, Cheshire WP, Cortelli P, Gibbons CH, Goldstein DS, Hainsworth R, Hilz MJ, Jacob G, Kaufmann H, Jordan J, Lipsitz LA, Levine BD, Low PA, Mathias C, Raj SR, Robertson D, Sandroni P, Schatz I, Schondorff R, Stewart JM, van Dijk JG. Consensus statement on the definition of

orthostatic hypotension, neutrally mediated syncope and the postural tachycardia syndrome. *Clinical Autonomic Research* 2011; 21:69-72

6. Guyton Ac y Hall JE. En: *Manual de Fisiología Médica*, 10ª Edición, Editorial McGraw-Hill- Interamericana de España, S.A. U. pag. 96
7. Sheriff DD, Nádland IH, Toska K. Role of sympathetic responses on the hemodynamic consequences of rapid changes in posture in humans. *Journal of Applied Physiology* 2010;108(3):523-532
8. Stewart JM. Transient orthostatic hypotension is common in adolescents. *Journal of Pediatrics*. 2002; 140(4):418-424
9. Thompson WO, Thompson PK, Dailey ME. The effect of upright posture on the composition and volume of the blood in man. *Journal of Clinical Investigation* 1988; 5: 573-609
10. Quan KJ, Carlson MD, Thames MD. Mechanisms of heart rate and arterial blood pressure control: implications for the pathophysiology of neurocardiogenic syncope. *Pacing And Clinical Electrophysiology* 1997;20(Pt II):764-774
11. Iturralde P. Síncope Neurocardiogénico En: *Arritmias cardiacas*, 3ª edición, editorial McGraw-Hill Interamericana, 2008 Pags. 593-98

12. Hoeldtke RD, Danis KM. The orthostatic tachycardia syndrome: evaluation of autonomic function. *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism* 1991; 73: 132-139
13. Wallin BG and Charkoudian N. Sympathetic neural control of integrated cardiovascular function: insights from measurement of human sympathetic nerve activity. *Muscle nerve* 2007; 36:595-614
14. Joyner MJ, Charkoudian N and Wallin BG. A sympathetic view of the sympathetic nervous system and human blood pressure regulation. 2008 *Experimental Physiology* 2008; 93:715-724
15. Ichinose M, Saito M, Ogawa T, Hayashi K, Kondo N and Nishiyasu T. Modulation of control of muscle sympathetic nerve activity during orthostatic stress in humans. *American Journal of Physiology* 2004; 287:H2147-H2153
16. Guimaraes S y Moura D. Vascular adrenoceptors: An update. *Pharmacology Reviews* 2001; 53(2):319-356.
17. Akselrod S, Gordon D, Ubel FA, Shannon DC, Barger AC, Cohen RJ. Power spectrum analysis of heart rate fluctuation: A quantitative probe of beat to beat cardiovascular control. *Science* 1981;213(4504):220-222
18. Malliani A. Heart rate variability: From bench to bedside. *European Journal of Internal Medicine* 2005; 16:12-20

19. Malliani A y Montano N. Heart rate variability as a clinical tool. *Italian Heart Journal* 2002; 3:439-445
20. de Boer W, Karemaker JM, Strackee J. Hemodynamic fluctuations and baroreflex sensitivity in humans: a beat-to-beat model. *American Journal of Physiology* 1987;253(3Pt 2):H680-H689
21. Task Force of The European Society of Cardiology and The North American Society of Pacing and Electrophysiology. Heart rate variability. Standards of measurement, physiologic interpretation, and clinical use. *European Heart Journal* 1996; 17: 354-381
22. Tsuji H, Venditti Jr FJ, Manders ES, Evans JC, Larson MG, Feldman CL and Levy D. Reduced heart rate variability and mortality risk in an elderly cohort. *Circulation* 1994; 90:878-883
23. Bigger TEJ, Fleiss JL, Steinman RC, Rolnitzky LM, Kleiger RE, Rottman JN, Frecuency domain measures of heart period variability and mortality after myocardial infarction. *Circulation* 1992; 85:164-171
24. Brodde OE, Bruck H, Leineweber K, Seyfarth T. Presence, distribution and fhysiological function of adrenergic and muscarinic receptor subtypes in the human heart. *Basic Res Cardiol* 2001; 96(6):528-538
25. Hoehe MR, Berrettini WH, Schwinn DA, Hsieh WT. A two allele PstI RFLP for the alpha-1C adrenergic receptor gene (ADRA1C). *Human Molecular Genetics* 1992;1:349

26. Zhang Y, Hong X, Liu H, Huo Y, Xu X. Arg347Cys polymorphism of alpha1A-adrenoceptor gene is associated with blood pressure response to nifedipine GITS in Chinese hypertensive patients. *Journal of Human Genetics* 2009;54(6):360-364.
27. Freitas SR, Pereira AC, Floriano MS, Mill JG, Krieger JE. Association of alpha 1a -adrenergic receptor polymorphism and blood pressure phenotypes in Brazilian population. *BCM Cardiovascular Disorders* 2008; 8:40
28. Iacoviello M, Forleo C, Sorrentino S, Romito R, De Tommasi E, Lucarelli K, Guida P, Pitzalis MV. Alpha- and beta-adrenergic receptor polymorphisms in hypertensive and normotensive offspring. *Journal of Cardiovascular Medicine* 2006;7(5):316-321
29. Jiang S, Mao G, Zhang S, Hong X, Tang G, Li Z, Liu X, Zhang Y, Wang B, Xu X, Wang X. Individual and joint association of alpha 1A-adrenergic receptor Arg347Cys polymorphism and plasma irbersartan concentration with blood pressure therapeutic response in Chinese hypertensive subjects. *Clinical Pharmacology & Therapeutics* 2005; 78(3).239-248
30. Ruffolo RR, Nichols AJ, Standel JM, Hieble JP. Structure and function of α_2 -adrenoceptors. *Pharmacology Reviews* 1991; 43:475-501

31. Baldwin CT, Schwartz F, Baima J, Burzryn M, DeStefano AI, Gravas I, Handy DE, Joost O, Martel T, Manolis A, Nicolau M, Bresnahan M, Farrer L, Gravas H. Identification of a polymorphic glutamic acid stretch in the α_{2B} -adrenergic receptor and lack of linkage with essential hypertension. *American Journal of Hypertension* 1999; 853-857
32. Snapir A, Scheinin M, Groop LC, Ortho-Melander M. The insertion/deletion variation in the α_{2B} -adrenoceptor does not seem to modify the risk for hypertension in sib-pairs from families with type 2 diabetes. *Cardiovascular Diabetology* 2003; 2:15
33. vonWowern F, Bengtsson K, Linblad U, Rastam L, Melander O. Fuctional variant in the α_{2B} -adrenoceptor gene, a positional candidate on chromosome 2, associates with hypertension. *Hypertension* 2004; 43:592-597
34. Sun BC, Emond JA, Camargo CA Jr. Characteristics and admission patterns of patients presenting with syncope to U.S. emergency departments, 1992-2000. *Academic Emergency Medicine* 2004; 11(10):1029-34
35. Gülder S, Langada V, Popp S, Heppner HJ, Mang H, Christ M. Patients with syncope in german emergency department. *Deutsches Ärzteblatt International* 2012; 109(4):58-65
36. Cárdenas M, Vallejo M, Martínez-Palomino G, Paredes-Balderas G, Sandoval-Rubio LA, Maldonado-Gallardo E, Hermosillo JA. Prevalence

of syncope in a sample of Mexican women residents in Mexico city.
Arch Cardiol Mex 2009; 79(3); 197-200

37. Fitzpatrick AP, Theodorakis G, Vardas P, Sutton R. Methodology of head-up tilt testing in patients with unexplained syncope. Journal of American College of Cardiology 1991; 17:125-130
38. Hermosillo AG, Vallejo M, Covarrubias F, Rodríguez A, Kostine A, Salas E, Marquez MF. Mecanismos de síncope en nadadoras de Elite. Revista Iberoamericana de Arritmología-ria. 2010; 1(1):74-84
39. Task Force Monitor 3040i Operator's Manual V 2.2
40. Shibata HA, Moriyama N, Kawabe K, Ogawa S, Tsujimoto G. α_{1A} -adrenoceptor polymorphism: pharmacological characterization and association with benign prostatic hypertrophy. British Journal of Pharmacology 1996;118:1403-1408
41. von Wowern F, Bengtsson K, Lindblad U, Råstam L, Melander O. functional variant in the α_{2B} adrenoceptor gene, a positional candidate on chromosome 2, associates with hypertension. Hypertension 2004;43: 592-597
42. van Dijk N and Wieling W. Fainting, emancipation and "weak and sensitive" sex. J of Physiology 2009; 587(13): 3063-3064

43. Thieben MJ, Sandroni P, Sletten DM, Benrud-Larson LM, Fealey RD, Vernino S, Lennon VA, Shen WK, Low PA. Postural orthostatic tachycardia syndrome: the mayo clinic experience. *Mayo Clinic Proceedings* 2007;82(3):308-312
44. Serletis A, Rose S, Sheldon AG, Sheldon RS. Vasovagal syncope in medical students and their first-degree relatives. *European Heart Journal* 2006; 27(16):1965-1970
45. Parsaik AK, Allison TG, Singer W, Sletten DM, Joyner MJ, Benarroch EE, Low PA, Sandroni P. Deconditioning in patients with orthostatic intolerance. *Neurology* 2012; 79:1435-1439
46. Parsaik AK, Singer W, Allison TG, , Sletten DM, Joyner MJ, Benarroch EE, Low PA, Sandroni P. Orthostatic intolerance without postural tachycardia: how much dysautonomia?. *Clinical Autonomic Research* 2013; 23(4):181-188.
47. Paulson OB, Strandgaard S, Edvinson L. Cerebral autoregulation. *Cerebrovascular and Brain Metabolism Reviews* 1990; 2:161-192
48. ter Laan M, van Dijk JM, Elting JW, Staal MJ, Absalom AR. Sympathetic regulation of cerebral blood flow in humans: a review. *British Journal of Anaesthesia* 2013;111(3):361-367

49. Harper AM and Bell RA. The effect of metabolic acidosis and alkalosis on the blood flow through the cerebral cortex. *Journal of Neurology, Neurosurgery & Psychiatry* 1963;26:341-344
50. Tzeng Y, Lucas SJE, Atkinson G, Willie Ch K, Ainslie PN. Fundamental relationships between arterial baroreflex sensitivity and dynamic cerebral autoregulation in humans. *Journal of Applied Physiology* 2010;108:1162-1168
51. Ainslie PN, Celi L, McGratan K, Peebles K, Ogoh S. Dynamic cerebral autoregulation and baroreflex sensitivity during modest and severe step changes in arterial PCO₂. *Brain Research* 2008; 1230:115-124
52. Edvinsson L, Aubineau P, Owman C, Sercombe R, Seylaz J. Sympathetic innervation of cerebral arteries: prejunctional supersensitivity to norepinephrine after sympathectomy or cocaine treatment. *Stroke* 1975; 6:525-530
53. Edvinsson L. Sympathetic control of cerebral circulation. *Trends in Neurosciences* 1982; 5:425-429
54. Zhang R, Crandall CG, Levine BD. Cerebral hemodynamics during the Valsalva maneuver: insights from ganglionic blockade. *Stroke* 2004; 35 (4):843-847

55. Zhang R. y Levine BD. Autonomic ganglionic blockade does not prevent reduction in cerebral blood flow velocity during orthostasis in humans. *Stroke* 2007;38:1238-1244
56. Horsfield MA, Jara JL, Saeed NP, Panerai RB, Robinson TG. Regional differences in dynamic cerebral autoregulation in the healthy brain assessed by magnetic resonance imaging. *Plos ONE* 2013; 8:e62588
57. Sato K, Fisher JP, Seifer T, Overgaard M, Secher NH, Ogoh S. Blood flow in internal carotid and vertebral arteries during orthostatic stress. *Experimental Physiology* 2012; 97:1278-1280
58. Haubrick C, Wendt A, Diehl RR, Klötzsch C. Dynamic autoregulation testing in posterior cerebral artery. *Stroke* 2004; 35:848-852
59. Deegan BM, Cooke JP, Lyons D, O'Leighin G, Serrador JM. Cerebral autoregulation in the vertebral and middle cerebral arteries during combine head upright tilt and lower body negative pressure in healthy humans. *Conference Proceedings IEEE Engineering in Medicine and Biology Society* 2010 2010:2505-2508
60. Hernández-Pacheco G, Gonzalez-Hermosillo A, Murata C, Yescas P, Espinola-Zavaleta N, Martínez M, Serrano H. Arg347Cys polymorphism of α_{1a} -adrenergic receptor in vasovagal syncope. Case-control study in a Mexican population. *Autonomic Neuroscience: Basic and Clinical* 2014 Jan 22

61. Cheng C, Chiu HJ, Loh el-W, Chang CH, Hwu TM, Liu YR, Lan TH. Association of the ADRA1A gene and the severity of metabolic abnormalities in patients with schizophrenia. *Progress in Neuro-psychopharmacology & Biological Psychiatry* 2012; 36(1):205-210
62. Herlyn P, Müller-Hilke B, Wendt M, Mittlmeier T, Gratl G. Frequencies of polymorphisms in cytokines, neurotransmitters and adrenergic receptors in patients with complex regional pain syndrome type I after distal radial fracture. *The Clinical Journal of Pain* 2010;26(3):175-181
63. Shorter D, Nielsen DA, Huang W, Harding MJ, Hamon SC, KOsten TR. Pharmacogenetic randomized trial for cocaine abuse: Disulfiram and α_{1a} adrenoceptor gene variation. *European Neuropsychopharmacology* 2013;23:1401-1407
64. Paladini CA and Williams JT. Noradrenergic inhibition of midbrain dopamine neurons. *Journal of Neuroscience* 2004;24(19):4568-4578
65. Lei B, Morris DP, Smith MP, Svetkey LP, Newman MF, Rotter JI, Buchanan TA, Beckstrom-Sternberg SM, Greem ED, Schwinn DA. Novel human alpha-1a-adrenoceptor single nucleotide polymorphisms alter receptor pharmacology and biological function. *Naunyn Schmiedeberg's Archives of Pharmacology* 2005; 371:229-239

66. Raj SR, Robertson D. Blood volume perturbations in the postural tachycardia syndrome. *The American Journal of the Medical Sciences* 2007; 334:57-60
67. Fouad FM, Tadena-Thome L, Bravo EL, Tarazi RC. Idiopathic hipovolemia. *Annals of internal Medicine* 1986; 104:298-303
68. Garland EM, Raj SR, Black BK, Harris PA, Robertson D. The hemodynamic and neurohumoral phenotype of postural tachycardia syndrome. *Neurology* 2007; 69(8):790-798
69. Márquez MF, Hernández-Pacheco G, Hermosillo AG, Gómez JR, Cárdenas M, Vargas-Alarcón G. The Arg389Gly beta 1-adrenergic receptor gene polymorphism and susceptibility to faint during head-up tilt test. *Europace* 2007; 9(8):585-588
- 70.-Hernández-Pacheco G, Serrano H, Márquez MF, Hermosillo AG, Pérez-Vielma N, Sotomayor A, et al. Genetic study of the vasovagal syncope associated to the Arg389Gly polymorphism of the beta1 adrenergic receptor. *Archivos de Cardiología de México* 2008; 78(2):134-138
71. Brignole M, Menozzi C, Del Rosso A, Costa S, Gaggioli G, Botón N, Bartola P, Sutton R. New classification of haemodynamics of vasovagal syncope; beyond the VASIS classification. *Europace* 2000; 2:66-76

13. LISTA DE TABLAS Y FIGURAS

- Figura 1. Respuesta de la presión sanguínea ante el ortostatismo en pacientes con síncope vasovagal y pacientes con síndrome de taquicardia postural ortostática.....Pág. 16
- Figura 2. Esquema de la posición de los polimorfismos de los receptores adrenérgicos α_{1a} y α_{2b}Pág.22
- Figura 3. Fórmula de los aminoácidos Arginina, Cisteína y Ácido glutámico.....Pág.22
- Figura 4. Foto de un paciente en la prueba de mesa basculante ...Pág.29
- Figura 5. Diagrama de la selección de los participantes, en la fase de reclutamiento de la muestra..... .. Pág.38
- Figura 6. Ejemplo del espectro de diferentes variables durante la prueba de mesa basculante en pacientes con SVV,IO y POTS... Pág.39
- Figura 7 Corrimiento electroforético en geles de acrilamida al 8% para la identificación de los alelos de los genes de los receptores α_{1a} y α_{2b} adrenérgicosPág.....43
- Gráfica 1 Análisis de correspondencias de la asociación del grupo en función del genotipo del receptor α_{1a} adrenérgico.....Pág.47
- Gráfica 2. Correspondencia entre el polimorfismo Arg347 Cys y los pacientes con y sin respuesta de síncope..... Pág.48
- Gráfica 3. Correspondencia entre grupo y la variable género-genotipo Arg 347Cys.Pág.49

Gráfica 4.1 Comparación del promedio de las variables estandarizadas entre cada grupo de pacientes y el grupo control. Etapa basal.....	Pág.52
Gráfica 4.2 Fase temprana del primer minuto del reto ortostático (E).	Pág.53
Gráfica 4.3 Fase tardía del primer minuto del reto ortostático (L).....	Pág.53
Gráfica 4.4 Minuto 5 del reto ortostático	Pág.54
Gráfica 4.5 Minuto 10 del reto ortostático.....	Pág.54
Gráfica 4.6 Minuto 15 del reto ortostático.....	Pág.55
Gráfica 4.7 Minuto 20 del reto ortostático.....	Pág.55
Gráfica 4.8 Minuto 25 del reto ortostático.....	Pág.56
Gráfica 4.9 Minuto 30 del reto ortostático.....	Pág.56
Gráfica 4.10 Recuperación en posición supina.....	Pág.57
Tabla 1 Características de los participantes en los grupos estudiados.....	Pág.41
Tabla 2. Distribución de las frecuencias génicas del polimorfismo Arg347Cys del gen del receptor α_{1a} -adrenérgico en los grupos estudiados.....	Pág.44
Tabla 3 Distribución de las frecuencias génicas del polimorfismo I/D del gen del receptor α_{2b} -adrenérgico en los grupos estudiados	Pág.45
Tabla 4 Valores de p significativos en las variables que hubo diferencia entre pacientes y el grupo control, durante la PMB.....	Pág.59
Tabla 5 Valor de p significativo en la comparación entre pacientes y el grupo control en la PMB.....	Pág.60

14. ANEXOS

Amortiguador TBE 10X

Tris (PM: 121.14) 89mM

Ac. Bórico (PM: 61.83) 89mM

EDTA (PM: 336.2) 20mM

Procedimiento. Se pesan las cantidades para un litro, se disuelven en 800 ml de agua destilada y se ajusta el pH a 8.0 y se afora. Guardar a una temperatura de 4-10°C

Buffer TBE 1X

Tomar 100ml de amortiguador TBE 10X y llevar a 1lt. Guardar a una temperatura de 4-10°C

Amortiguador TBE 0.5X

Tomar 50ml de amortiguador TBE 10X y llevar a 1lt. Guardar a una temperatura de 4-10°C

Gel de agarosa al 1%

1g de agarosa

100 ml de amortiguador TBE 0.5X

Procedimiento. Pesar la agarosa y colocar en un matraz Erlenmeyer de 250 ml, disolver con 100 ml de amortiguador TBE 0.5X, llevar a ebullición hasta

que la solución este transparente, cuidando de mantener el volumen final. Enfriar a temperatura que soporte el dorso de la mano agregar 1 µl de la solución de bromuro de etidio a 10mg/ml y vaciar en el contenedor, donde previamente se ha colocado el peine. Se quita el peine se pone el gel dentro de la cámara de electroforesis con amortiguador TBE 0.5X se ponen las muestras y el marcador de peso y se corre a 100 V a temperatura ambiente por 20 minutos, se saca el gel y se observa en un transiluminador de luz UV.

Gel de agarosa al 1.5%

1.5g de agarosa

100 ml de amortiguador TBE 05X

Solución de acrilamida al 30%

Acrilamida 29g

Bis acrilamida 1g

La acrilamida es neurotóxica, por lo que en su manejo se debe usar bata, guantes, cubrebocas y lentes. Pesar la acrilamida y bisacrilamida, disolver en 80ml de agua destilada, ajustar el pH a 7.0, aforar a 100ml, filtrar la solución y guardar en un recipiente ámbar Guardar a una temperatura de 4-10°C

Gel de poliacrilamida al 8% (46ml)

Agua destilada	24 ml
TBE10X	4.5 ml
Glicerol (80%)	4.5 ml
Acrilamida (30%)	12.15 ml
TEMED	22 μ l
Persulfato de amonio (10%)	1000 μ l

Procedimiento. Antes de preparar la solución se debe tener lista la cámara hecha con los vidrios y los separadores, así como tener listo el peine. Hacer la mezcla agregando en el orden de la lista y al agregar el persulfato de amonio mezclar y vaciar en la cámara, poner el peine. Esperar a que solidifique, esto se verifica cuando el sobrante de la solución ha solidificado, desmontar los vidrios y montar en la cámara de electroforesis, secar los posos, poner el amortiguador TBE 1X, colocar las muestras el muestras y correr a 100V por 5horas en refrigeración. Al finalizar la electroforesis el gel se baña en una solución de amortiguador TBE1X y 2 μ l de bromuro de etidio 810mg/ml) y se observa en un transiluminador de luz UV.

15. GLOSARIO

Agonista: Compuesto químico capaz de simular el efecto de una sustancia producida por el organismo

Asociación genética: Relación estadística entre variables genéticas poblacionales y un fenotipo determinado.

Digestión o restricción enzimática: Proceso químico en el que se degrada una molécula o sustancia
Electroforesis: Método de laboratorio en el que se utiliza una corriente eléctrica controlada, para separar moléculas a través de una matriz.

Gen: Es la unidad física básica de la herencia

Genotipo: Es la colección de genes de un individuo o también se refiere a los dos alelos heredados de un gen en particular.

Hipercapnia: Aumento de la presión de CO₂ arriba del límite superior normal de 45 mmHg

Hipoperfusión: Aporte insuficiente de oxígeno y otros sustratos metabólicos esenciales.

Hipovolemia: Disminución en el volumen de sangre, secundario a hemorragias, deshidratación o desplazamiento hacia un tercer espacio

Homeostasis: Se refiere al equilibrio en un medio interno, en el cuerpo humano se refiere a las respuestas adaptativas ante cambios internos o externos.

Maniobra de Valsalva: Consiste en una espiración forzada, seguido de la acción de "pujar" durante 10 a 15 segundos, soltando el aire bruscamente

Mecanorreceptores: receptores sensitivos que detectan deformaciones físicas de la membrana del receptor o del tejido que rodea directamente al receptor.

PCR: Técnica de biología molecular que permite sintetizar muchas copias de un fragmento particular del DNA.

Polimorfismo: Implica una o más variantes de una secuencia particular de DNA

Pródromo: Síntomas a inicio del desarrollo de una enfermedad o un evento

Síndrome: Conjunto de signos y síntomas que se presentan independientemente de una enfermedad.

Taquicardia: incremento de la frecuencia cardíaca