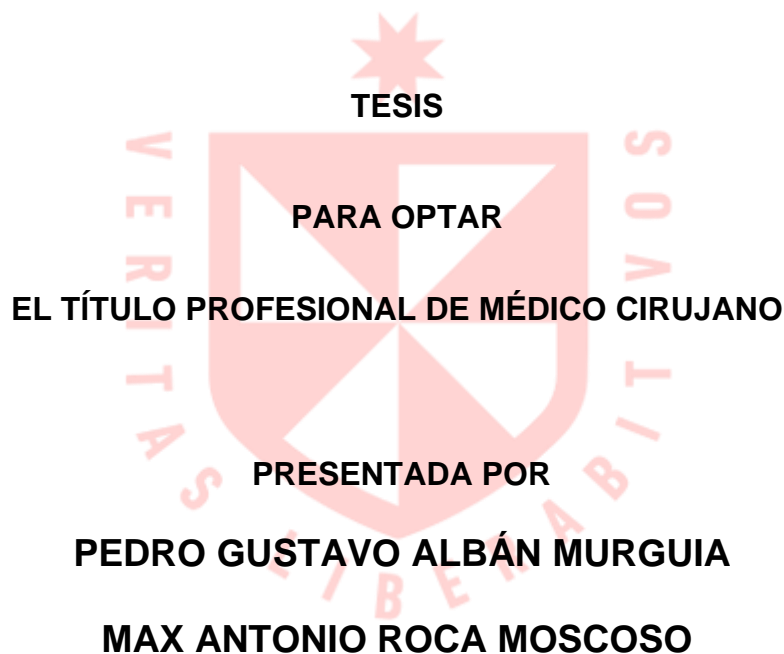


FACULTAD DE MEDICINA HUMANA

**ASOCIACIÓN DE LA VARIANTE GENÉTICA C35322T (RS1058932)
DEL GEN CYP2C8 E HIPERTENSIÓN ARTERIAL EN UNA
MUESTRA DE RESIDENTES DE LIMA-PERÚ**



ASESOR
ALBERTO ALCIBIADES SALAZAR GRANARA

LIMA - PERÚ
2024



**Reconocimiento - No comercial - Sin obra derivada
CC BY-NC-ND**

El autor sólo permite que se pueda descargar esta obra y compartirla con otras personas, siempre que se reconozca su autoría, pero no se puede cambiar de ninguna manera ni se puede utilizar comercialmente.

<http://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/4.0/>



FACULTAD DE MEDICINA HUMANA

**ASOCIACIÓN DE LA VARIANTE GENÉTICA C35322T (RS1058932)
DEL GEN CYP2C8 E HIPERTENSIÓN ARTERIAL EN UNA
MUESTRA DE RESIDENTES DE LIMA-PERÚ**

TESIS

PARA OPTAR

EL TÍTULO PROFESIONAL DE MÉDICO CIRUJANO

PRESENTADA POR:

PEDRO GUSTAVO ALBÁN MURGUIA

MAX ANTONIO ROCA MOSCOSO

ASESOR:

DR. ALBERTO ALCIBIADES SALAZAR GRANARA

LIMA PERÚ

2024

JURADO

Presidente: PhD. FUJITA ALARCON RICARDO MIGUEL

Miembro: DR. NAVARRETE MEJIA PEDRO JAVIER

Miembro: MG. ACOSTA CONCHUCOS OSCAR

DEDICATORIA

A Dios por darnos la oportunidad de seguir y finalizar la carrera de Medicina Humana.

A nuestras familias, por su motivación y ser nuestro respaldo incondicional para alcanzar nuestras metas.

Al Centro de Medicina Tradicional y Farmacología, por su apoyo y todas las facilidades brindadas para la culminación de la presente investigación.

AGRADECIMIENTOS

A nuestro asesor, el Dr. Alberto Salazar Granara, por su valioso tiempo, apoyo y contribución para el desarrollo de nuestra investigación.

A la Facultad de Medicina Humana de la Universidad de San Martín de Porres, por ofrecernos la oportunidad de elaborar la presente tesis.

ÍNDICE

RESUMEN	vi
ABSTRACT.....	vii
I. INTRODUCCIÓN	viii
II. METODOLOGÍA	3
III. RESULTADOS.....	6
IV. DISCUSIÓN	8
V. CONCLUSIONES	11
VI. RECOMENDACIONES.....	12
FUENTES DE INFORMACIÓN	13
ANEXOS	19

RESUMEN

Objetivo: Las enzimas CYP2C participan en la catálisis de ácidos grasos en el endotelio formando epóxidos, autacoides que median la vasodilatación y la natriuresis. Por tanto, se buscó determinar la asociación entre la variante genética C35322T (rs1058932) del gen *CYP2C8* y la hipertensión arterial esencial en una muestra de residentes de Lima.

Métodos: Estudio observacional, transversal, analítico, de fuente secundaria. La muestra fue conformada por 137 personas residentes en Lima, en quienes se evaluó el diagnóstico de hipertensión arterial esencial y la detección del polimorfismo C35322T del gen *CYP2C8* junto a sus frecuencias alélicas, además de variables como el sexo, edad, índice de masa corporal, glucosa en ayunas y colesterol total. Estos datos se obtuvieron mediante la historia clínica y evaluación médica. Se empleó el Chi-Cuadrado para la identificación de variables asociadas a la patología hipertensiva, y la razón de prevalencia para evaluar la fuerza de asociación, manejando un nivel de significancia del 5%.

Resultados: Al 42,3% de los participantes se le diagnosticó con hipertensión, presentando el 32,8% el polimorfismo con genotipo CT, versus el 24,1% presente en los no hipertensos, además de una frecuencia alélica T del 16,4% y 12%, respectivamente. No se encontró asociación estadísticamente significativa ($p > 0,05$) entre dichas variables. Se determinó que el grupo de hipertensos estuvo integrado mayoritariamente por adultos mayores (56,9%), por el sexo masculino (53,4%) y por participantes obesos (46,6%), contrario al grupo de no hipertensos, donde primaron los adultos (60,8%), el sexo femenino (53,2%) y el sobrepeso (55,7%). La hipertensión arterial esencial tampoco mostró asociación estadísticamente significativa con las covariables evaluadas.

Conclusiones: El grupo de hipertensos presentó una mayor frecuencia de genotipos CT para el polimorfismo C35322T en el gen *CYP2C8* frente a los normotensos. A pesar de no encontrarse una asociación estadísticamente significativa, esta observación requiere profundizarse frente a una posible importancia clínica.

Palabras clave: Hipertensión; Citocromo P-450 CYP2C8; Polimorfismo Genético; Perú (fuente: DeCS BIREME).

ABSTRACT

Objective: CYP2C enzymes participate in the catalysis of fatty acids in the endothelium forming epoxides, autacoids that mediate vasodilation and natriuresis. Therefore, we sought to determine the association between the genetic variant C35322T (rs1058932) of the CYP2C8 gene and essential arterial hypertension in a sample of residents of Lima.

Methods: Observational, cross-sectional, analytical study, from secondary source. The sample was made up of 137 people residing in Lima, in whom the diagnosis of essential arterial hypertension and the detection of the C35322T polymorphism of the CYP2C8 gene along with its allele frequencies, in addition to variables such as sex, age, body mass index, fasting glucose and total cholesterol. These data were obtained through clinical history and medical evaluation. The Chi-Square was used to identify variables associated with hypertensive pathology, and the prevalence ratio was used to evaluate the strength of association, managing a significance level of 5%.

Results: 42.3% of the participants were diagnosed with hypertension, 32.8% presenting the polymorphism with CT genotype, versus 24.1% present in non-hypertensives, in addition to a T allele frequency of 16.4% and 12%, respectively. No statistically significant association ($p > 0.05$) was found between these variables. It was determined that the hypertensive group was made up mainly of older adults (56.9%), males (53.4%) and obese participants (46.6%), contrary to the non-hypertensive group, where they predominated. adults (60.8%), females (53.2%) and overweight (55.7%). Essential arterial hypertension also did not show a statistically significant association with the covariates evaluated.

Conclusions: The hypertensive group presented a higher frequency of CT genotypes for the C35322T polymorphism in the CYP2C8 gene compared to normotensives. Despite not finding a statistically significant association, this observation requires further investigation considering its possible clinical importance.

Keywords: Hypertension; Cytochrome P-450 CYP2C8; Polymorphism, Genetic; Peru (source: MeSH NLM).

NOMBRE DEL TRABAJO

ASOCIACIÓN DE LA VARIANTE GENÉTICA C35322T (RS1058932) DEL GEN CYP2C8 E HIPERTENSIÓN ARTERIAL EN UNA

AUTOR

PEDRO GUSTAVO ALBÁN MURGUIA

RECuento de palabras

5688 Words

RECuento de caracteres

32891 Characters

RECuento de páginas

52 Pages

Tamaño del archivo

4.0MB

Fecha de entrega

Mar 20, 2024 3:03 PM GMT-5

Fecha del informe

Mar 20, 2024 3:08 PM GMT-5

● **11% de similitud general**

El total combinado de todas las coincidencias, incluidas las fuentes superpuestas, para cada base de datos.

- 11% Base de datos de Internet
- Base de datos de Crossref
- 4% Base de datos de publicaciones
- Base de datos de contenido publicado de Crossref

● **Excluir del Reporte de Similitud**

- Base de datos de trabajos entregados
- Material citado
- Coincidencia baja (menos de 10 palabras)
- Material bibliográfico
- Material citado



Dr. Alberto Salazar Granara
Centro de Investigación de Medicina Tradicional y Farmacología
Facultad de Medicina Humana de la Universidad de San Martín de Porres
DNI: 07498931 ORCID: 0000-0003-1996-3176

INTRODUCCIÓN

La hipertensión arterial (HTA) es una enfermedad sistémica definida por la elevación de los valores de la presión arterial ⁽¹⁻³⁾. En la población sudamericana, entre el 20 al 40% de los adultos son hipertensos, implicando el padecimiento de uno de los principales factores de riesgo para el desarrollo de una patología cardiovascular ⁽⁴⁾. Por tanto, resulta imprescindible llevar un adecuado tratamiento de la HTA en todos sus estadios, debido a su importante carga económica y de morbilidad ⁽⁵⁾.

En el Perú, según lo reportado en estudios epidemiológicos como TORNASOL I y TORNASOL II, la prevalencia de la HTA ascendería al 27,3% en la población adulta para el año 2011, incrementándose en 3,6 % desde el 2004; es decir, uno de cada 4 peruanos mayores de 18 años padecería de hipertensión, estando dichas cifras en un constante aumento ⁽⁶⁻⁸⁾. Asimismo, dada la morbilidad que implica y los consecuentes costos en salud para el abordaje y prevención de esta enfermedad, los cuales fueron superiores a los 158 millones de dólares solo en 2015 y en dicho país, se le considera a la hipertensión arterial como un problema de la salud pública ⁽⁹⁾.

Por tanto, se reconoce que el conocimiento de los posibles factores de riesgo que predisponen al desarrollo de la HTA supone un recurso valioso para la ciencia médica en el Perú, al figurar como parte de las prioridades nacionales de investigación en salud para el periodo 2019 – 2023 planteadas por el MINSA ⁽¹⁰⁾. Entre estos agentes, se han considerado factores genéticos que actuarían a nivel de su fisiopatología, en una vía reciente, en la que la CYP450 cataliza la formación de epóxidos ^(11,12).

Dentro de las principales familias del CYP450 se encuentran las CYP2, CYP9 y CYP11, las cuales tienen responsabilidad en múltiples procesos metabólicos del organismo, entre los que se incluyen reacciones de hidroxilación y epoxidación ⁽¹³⁻¹⁶⁾. Particularmente, la familia del CYP2, conformada por enzimas como el CYP2C8, CYP2C9 y CYP2J2, cumplen con un rol fisiológico al participar en el metabolismo de drogas y esteroides varios, además de ácidos grasos como el ácido araquidónico (AA), a nivel de la membrana celular del endotelio ^(11,17-19). Este último

presenta metabolitos, como los ácidos epoxieicosatrienoicos (EETs), que actúan modulando el tono y función vascular por su actividad como factores hiperpolarizantes del endotelio, además de promover la natriuresis a nivel de los túbulos renales ⁽¹⁹⁻²¹⁾.

La catálisis de la conversión del AA a derivados epoxilados, como los EETs, por las enzimas CYP2C en el aparato cardiovascular inhibe la actividad de la enzima quinasa I κ B y del factor de necrosis tumoral alfa (TNF- α) ^(11,19). De esta forma se favorece la vasodilatación, presentando los EETs una acción antiinflamatoria como de antiagregante plaquetario, contraria a la acción vasoconstrictora de los ácidos hidroxieicosatetraenoicos (HETEs), producto de la hidroxilación del AA por el CYP4A en el músculo liso ^(12,19).

Adicionalmente, los EETs inducen la natriuresis mediante efectos dependientes de la quinasa regulada por señales extracelulares (ERK1/2) en el canal epitelial de sodio del conducto colector (ENaC) ⁽²¹⁾. De tal manera que fungen como reguladores de la homeostasis vascular, hídrica y electrolítica, siendo que una variante en los genes que codifican las enzimas CYP2C puede interferir en su respuesta a dichos niveles e incrementar el riesgo cardiovascular, como el padecimiento de un infarto de miocardio ^(12,18,21).

Por tanto, el evaluar la posible existencia de una relación entre el polimorfismo C35322T (RS1058932) ^(22,23), una de las variantes genéticas poco exploradas del gen *CYP2C8*, con la HTA sería un aporte de interés y posible utilidad para la población peruana. Eso considerando que los limitados estudios previos, aún sin realizar en población sudamericana, muestran resultados tan poco concluyentes como paradójicos en polimorfismos semejantes del mismo gen ^(11,14,24-27). Es por todo lo mencionado que se ha planteado como objetivo del presente estudio el determinar la asociación entre la variante C35322T (rs1058932) en el gen *CYP2C8* y la HTA en una muestra de residentes de Lima, evaluada durante el 2018-2019.

II. METODOLOGÍA

1. Diseño y población de estudio

Se efectuó un estudio de corte transversal y analítico en base a los datos obtenidos por el Ensayo de Farmacogenética Clínica de la HTA, que sirvió de estudio fuente y cuenta con el código USMP E10012019004, realizado por y en el Centro de Investigación de Medicina Tradicional y Farmacología (CIMTFAR) de la Facultad de Medicina Humana de la Universidad de San Martín de Porres, junto a la Unidad de Pesquisa Clínica (UPC) del Hospital das Clínicas de la Facultad de Medicina de Ribeirão Preto, de la Universidad de São Paulo (FMRP - USP).

Los participantes del estudio fuente fueron captados mediante campañas médicas gratuitas, manteniendo el contacto con ellos por vía telefónica para asegurar las coordinaciones que permitieron el registro de los datos requeridos por médicos clínicos en el periodo de 2018-2019, previo consentimiento informado (Ver Anexo 6).

Usando un muestreo no probabilístico consecutivo se logró reclutar a 400 participantes voluntarios mayores de 18 años, provenientes de Perú, los cuales se redujeron a 137 según el cumplimiento de los criterios de elección para el presente estudio (residir en Lima, rango de edad de entre 20 y 80 años, tamizaje y diagnóstico de HTA primaria, cribado del polimorfismo del gen *CYP2C8* y datos completos de las variables en estudio), siendo esta información recolectada de su historia clínica y destinado a la base de datos del trabajo.

2. Variables y mediciones

Se trabajó con el diagnóstico de HTA esencial como variable dependiente, el cual fue realizado por médicos clínicos según los criterios de la Octava Reunión del Comité Nacional de la Asociación Médica Americana (Eighth Joint National Committee) ⁽²⁸⁾, los cuales no recibieron modificación alguna desde su pasada guía ⁽²⁹⁾, diferenciándose así la presencia o ausencia de la enfermedad en cada caso. Dichos criterios fueron los siguientes: presentar antecedente de presión arterial en

valores de 140 mmHg o superiores, o 90 mmHg o superiores, para la presión sistólica y diastólica, respectivamente; y el control de la presión arterial por debajo de los valores límite tras la administración recetada de algún fármaco contra la HTA. En adición, para diferenciar a la HTA esencial de la secundaria se procuró descartar las siguientes comorbilidades: ausencia de las causas conocidas de hipertensión (apnea del sueño, hipertensión inducida por medicamentos, enfermedad renal crónica, aldosteronismo primario, enfermedad renovascular, tratamiento crónico con esteroides, síndrome de Cushing, feocromocitoma, enfermedad de la tiroides y paratiroides, y coartación de la aorta).

Como variable independiente principal del estudio se tomó al polimorfismo C35322T (rs1058932) del gen *CYP2C8*, siendo categorizado según su genotipo en CC (wild-type), CT y TT ⁽²³⁾, obedeciendo el primero a una velocidad de reacción rápida o normal de la enzima, y los siguientes a una intermedia y lenta, respectivamente. Asimismo, se categorizó a sus alelos en C (normal) y T (mutante) ⁽²³⁾. El análisis genético se realizó por medio de la reacción en cadena de la polimerasa en tiempo real (RT-PCR) convencional del ADN extraído de muestras de sangre venosa e hisopado bucal, con uso de sondas TaqMan y el equipo LightCycler de Roche.

Como covariables de riesgo para la HTA, se consideraron al sexo (masculino y femenino), la edad (joven, adulto, adulto mayor) ⁽³⁰⁾, el índice de masa corporal (IMC) (peso normal, sobrepeso y obesidad) ⁽³¹⁾, la glucosa en ayunas (normal, prediabetes y diabetes) ⁽³²⁾ y el colesterol total (normal, normal-alto y alto) ⁽³³⁾. Dichos valores fueron recolectados de la historia clínica de cada paciente, la cual fue llenada con los datos correspondientes por los investigadores que participaron en el estudio fuente.

3. Análisis estadístico

Se efectuó un análisis descriptivo de las variables categóricas, para el cual se emplearon frecuencias absolutas y proporciones.

Para determinar la asociación de las variables con la hipertensión arterial se empleó la prueba Chi-Cuadrado. Asimismo, se utilizó la razón de prevalencias para evaluar la fuerza de dichas asociaciones. Se analizaron las variables de manera dicotómica,

tomando como punto de corte los valores que las diferencian como mutantes o factores de riesgo, según el caso. De esta forma se describieron las siguientes categorías: genotipo wild-type (CC) y genotipos heterocigoto y mutante (CT y TT)^(23,24), alelo C y alelo T⁽²⁴⁾, sexo femenino y sexo masculino⁽³⁾, edad ≤ 65 años y edad > 65 años⁽³⁾, IMC < 25 e IMC ≥ 25 ⁽³⁴⁾, glucosa en ayunas ≤ 125 mg/dl y glucosa en ayunas > 125 mg/dl⁽³²⁾, colesterol total ≤ 240 mg/dl y colesterol total > 240 mg/dl⁽³³⁾.

Se efectuó el cálculo del Equilibrio de Hardy-Weinberg mediante el análisis del Chi-Cuadrado.

Estos procesos fueron realizados usando el al paquete estadístico Stata 14, considerándose como significancia estadística un valor de $p < 0,05$.

4. Consideraciones éticas

Tanto el presente, como el estudio fuente, tuvieron la aprobación del Comité Institucional de Ética en Investigación (CIEI) de la Facultad de Medicina Humana de la Universidad de San Martín de Porres con el código de oficio N° 939-2021-CIEI-FMH-USMP.

III. RESULTADOS

El estudio comprendió a 137 participantes, el 72,2% presentó el genotipo wild-type (CC) de la variante rs1058932 en el gen *CYP2C8*, y una frecuencia alélica de 86,1% para el alelo C. El 42,3% de la muestra tuvo diagnóstico de hipertensión arterial esencial. Entre aquellos con HTA, el 32,8% presentó el genotipo CT, mientras que, entre los no hipertensos, se detectó dicho genotipo en el 24,1%. La distribución de alelos T en ambos casos fue del 16,4% y 12%, respectivamente. No se encontraron participantes con el genotipo TT (Tabla 1). En el análisis estadístico, no se halló asociación estadísticamente significativa entre el genotipo *CYP2C8* y la HTA por medio del Chi-Cuadrado ($p = 0,26$), ni mediante el uso de la razón de prevalencias (RP = 1,26 IC95% 0,84 – 1,89). Los resultados fueron similares con los alelos del *CYP2C8* ($p = 0,302$) (RP = 1,21 IC95% 0,85 – 1,73) (Tabla 2).

Tabla 1. Características de los participantes del estudio según el diagnóstico de HTA* esencial

Características	Total (N=137)			
	Sí HTA (N=58)		No HTA (N=79)	
	n	%	n	%
Genotipo <i>CYP2C8</i> (rs1058932)**				
CC (genotipo actividad rápida)	39	67,2	60	75,9
CT (genotipo actividad intermedia)	19	32,8	19	24,1
TT (genotipo actividad lenta)	-	-	-	-
Alelos del <i>CYP2C8</i> (rs1058932)***				
C (alelo normal)	97	83,6	139	88,0
T (alelo mutante)	19	16,4	19	12,0
Edad				
Joven (18-29 años)	2	3,4	10	12,6
Adulto (30-59 años)	23	39,7	48	60,8
Adulto mayor (≥ 60 años)	33	56,9	21	26,6
Sexo				
Femenino	27	46,6	42	53,2
Masculino	31	53,4	37	46,8
IMC				
Peso normal (18,5-24,9)	6	10,3	14	17,7
Sobrepeso (25-29,9)	25	43,1	44	55,7
Obesidad (≥ 30)	27	46,6	21	26,6
Glucosa en ayunas				
Normal (70-99 mg/dl)	55	94,8	73	92,4
Prediabetes (100-125 mg/dl)	2	3,5	4	5,1
Diabetes (>125 mg/dl)	1	1,7	2	2,5
Colesterol total				
Normal (120-199 mg/dl)	45	77,6	67	84,8
Normal-alto (200-240 mg/dl)	9	15,	11	13,9
Alto (>240 mg/dl)	4	6,9	1	1,3

*HTA: Hipertensión arterial.

**Las frecuencias genóticas se encuentran en equilibrio de Hardy-Weinberg en ambos grupos

***Las frecuencias alélicas se encuentran en equilibrio de Hardy-Weinberg en ambos grupos.

La población estudiada fue conformada mayoritariamente por adultos (51,8%), de sexo femenino (50,3%), con sobrepeso (50,3%), normoglucémicos (93,4%) y normocolesterolémicos (81,7%). Respecto al grupo con hipertensión arterial (42,3%), este estuvo integrado en mayor proporción por adultos mayores (56,9%), por el sexo masculino (53,4%), por participantes obesos (46,6%), por normoglucémicos (94,8%), y por normocolesterolémicos (77,6%). Asimismo, de entre los no hipertensos, el 60,8% eran adultos, el 53,2% eran mujeres, el 55,7% presentaba sobrepeso, el 92,4% tenía una glucemia normal, y al 84,8% se le detectaron niveles normales de colesterol. (Tabla 1). No se determinó asociación estadísticamente significativa entre la hipertensión arterial con ninguna de las covariables (Tabla 2).

Tabla 2. Variables asociadas a la hipertensión arterial esencial

Características	Chi-cuadrado	p valor	RP (IC 95%) ¹
Genotipo CYP2C8 (rs1058932)*			
CC	1,27	0,260	Referencia
CT+TT			1,26 (0,84 – 1,89)
Alelos del CYP2C8 (rs1058932)			
C	1,06	0,302	Referencia
T			1,21 (0,85 – 1,73)
Edad			
<=65 años	2,28	0,131	Referencia
>65 años			1,43 (0,93 – 2,18)
Sexo			
Femenino	0,59	0,444	Referencia
Masculino			1,16 (0,78 – 1,72)
IMC			
<25	1,46	0,227	Referencia
>=25			1,48 (0,73 – 2,98)
Glucosa en ayunas			
<=125 mg/dl	0,10	0,749	Referencia
>125 mg/dl			0,78 (0,15 – 3,92)
Colesterol total			
<=240 mg/dl	3,02	0,082	Referencia
>240 mg/dl			1,95 (1,20 – 3,17)

¹ Razón de prevalencias cruda con intervalo de confianza del 95%.

* Genotipo wild-type (CC), genotipos heterocigoto y mutante (CT y TT).

IV. DISCUSIÓN

Se evaluó a 137 adultos con residencia en Lima, de los cuales el 42,3% fue diagnosticado con hipertensión arterial esencial. Se encontró una mayor proporción de casos con genotipo CT del polimorfismo C35322T (rs1058932) del gen *CYP2C8*, y por tanto de alelos T, en el grupo de hipertensos frente al de normotensos, a pesar de no hallar una asociación estadísticamente significativa entre dichas variables por medio del chi-cuadrado o mediante la razón de prevalencias. Se conoce que el *CYP2C8*, al igual que otros miembros de la familia *CYP2C*, actúan en la catálisis de los ácidos grasos para su conversión en EETs, con un rol relevante en la vasodilatación y la natriuresis ^(19,21), por lo que la ausencia de asociación con la hipertensión frente a dicha base biológica puede resultar paradójico.

No obstante, estos hallazgos podrían explicarse por la desigual distribución de los genotipos del *CYP2C8* en la muestra, considerando la ausencia de participantes que portaran el genotipo TT, habiéndose reportado que estas varían significativamente según el origen étnico ^(11,24,26).

Esto se ha observado en trabajos científicos previos, tomando como ejemplo un ensayo clínico realizado en pacientes de origen malayo, en el cual se describió una diferencia en las frecuencias de diversas variantes genéticas del *CYP2C8* entre sujetos sanos e hipertensos. De ello sugirieron que un cambio funcional de la variante C35322T del gen podría tener relevancia en el desarrollo de la hipertensión y enfermedades vasculares ⁽²⁴⁾. Sin embargo, no pudieron hallar una asociación significativa entre la HTA y otros polimorfismos (*CYP2C8**2 y *3), lo cual fue atribuido a una baja prevalencia de dichos genotipos en la población abordada, lo cual significaría que diferentes variantes genéticas podrían presentarse en diversos grupos étnicos.

De igual modo, en un estudio caso-control ejecutado en participantes de Tennessee, entre caucásicos y afroamericanos, no se encontró una asociación estadísticamente significativa entre el polimorfismo *CYP2C8**3 y la hipertensión, más sí entre dicha enfermedad con la variante genética *CYP2J2**7 en la

subpoblación caucásica ⁽²⁶⁾. Los autores discutieron que la probabilidad de que una única variante genética influya profundamente en una enfermedad tan compleja como la hipertensión es baja, dados los diversos factores entre genéticos y ambientales interactuando.

Asimismo, se observó en otro estudio caso-control, realizado con una población afroamericana, que el polimorfismo *CYP2C8*3* no presentaba asociación con la HTA, aunque se sostuvo por los autores que esto se debería a una mayor proporción de jóvenes entre los participantes sanos, quienes, por su edad, aún no habrían desarrollado la enfermedad ⁽²⁷⁾. De esta última reflexión se desprende que una desigual distribución de los grupos etarios, entre hipertensos y normotensos, pudo influir en la asociación evaluada entre la HTA y la variante genética del *CYP2C8*.

Por otra parte, también se ha observado el caso contrario en una población de pacientes búlgaros sujetos a un estudio caso-control, en el cual sí se demostró la asociación entre la hipertensión con el polimorfismo *CYP2C8*3*, aunque únicamente en el subgrupo masculino ⁽¹¹⁾. Sus autores explicaron que el sexo interferiría en la asociación existente entre dicha variante genética con la HTA, dado que se acrecentaría su intensidad de forma inversa a los niveles de estrógeno en el organismo, por cómo afectarían dichas hormonas a las patologías asociadas a la inflamación. Por tanto, tomar en la muestra del estudio actual una proporción similar de varones y mujeres, en una cantidad reducida, pudo haber interferido en la apreciación de dicha interacción.

Sobre los factores de riesgo asociados a la hipertensión, las participantes de 60 años a más, de sexo masculino y con un IMC mayor o igual 30 se vieron como subpoblaciones predominantes en el grupo de hipertensos, en comparación con los normotensos. No obstante, no se pudo determinar ninguna asociación estadísticamente significativa entre dichas covariables con la patología hipertensiva.

Se reconoce que dichos factores tienen una asociación directamente proporcional con el riesgo de padecer hipertensión arterial ^(3,34), inclusive se comentó que el sexo masculino incrementaría el efecto de las variantes genéticas del *CYP2C8* sobre el

desarrollo de la hipertensión ⁽¹¹⁾. Sin embargo, como se mencionó, la predominancia de alguno de los subgrupos en el análisis, o inclusive la mayor frecuencia de algún valor particular en dichas variables, entre los normotensos y/o hipertensos, pudo haber interferido en su asociación con la HTA ⁽²⁷⁾.

Por tanto, la ausencia de asociación entre estos factores con dicha enfermedad denotaría nuevamente una distribución no homogénea de las características de los pacientes hipertensos y normotensos, lo cual podría relacionarse con los criterios de selección elegidos y su posterior aplicación para la distribución de los participantes entre los grupos.

Este estudio presenta ciertas limitaciones. En primera instancia, a pesar de reclutarse a los participantes mediante un muestreo no probabilístico consecutivo, no se ajustaron adecuadamente los criterios de elegibilidad para limitar el sesgo de las variables intervinientes en estudio (edad, sexo, IMC, etc.), las cuales varían desproporcionalmente entre los grupos de hipertensos y los normotensos.

Por otra parte, al trabajarse con una base de datos secundaria, no se pudieron incluir más variables de interés que las ya observadas, tales como otros factores de riesgo y posibles variables intervinientes no consideradas previamente, como el origen étnico de los participantes.

Asimismo, al tratarse de un estudio transversal, no pudo realizarse un seguimiento activo de la población estudiada hasta el desarrollo de la hipertensión arterial, no diferenciando así la aparición previa, de la posterior, de los factores de riesgo a la manifestación de la enfermedad y, por tanto, dificultando el discernir su inclusión para cada caso.

V. CONCLUSIONES

En conclusión, a pesar de no hallar una asociación estadísticamente significativa entre la variante genética C35322T (RS1058932) del gen *CYP2C8* con la hipertensión arterial esencial, la proporción de participantes que presentaron el genotipo CT (con un alelo mutante T), relacionada a una actividad enzimática intermedia, fue mayor en el grupo de hipertensos, en comparación con los normotensos, lo que podría sugerir una relevancia clínica como factor de riesgo para el desarrollo de HTA en la población de Lima, lo cual debería ser profundizado en futuros estudios.

A pesar de no hallarse asociación estadísticamente significativa entre la hipertensión arterial esencial y las covariables del estudio (sexo, edad, IMC, glucosa en ayunas y colesterol total), se reconoce por su base biológica que estas actúan como factores de riesgo de dicha patología, por lo que dicha ausencia de relación se explicaría por una distribución no homogénea de las características de los pacientes hipertensos y normotensos durante la aplicación de los criterios de selección para ambos grupos.

VI. RECOMENDACIONES

Se recomienda que en próximos estudios se ajusten los criterios de selección en relación con las variables en estudio, a fin de presentar un mayor control sobre las variables intervinientes mediante la homogeneización de características entre grupos.

Se aconseja que futuros trabajos en el campo valoren la inclusión de la variable étnica en su estudio, a fin de prever la cantidad de participantes que presenten los polimorfismos a estudiar según su prevalencia en dichos grupos.

Se sugiere que en futuros estudios se emplee un diseño de investigación longitudinal que permita, mediante el seguimiento activo a los participantes, reconocer el momento de desarrollo de la HTA en los participantes.

FUENTES DE INFORMACIÓN

1. Ministerio Nacional de Salud. Guía técnica: Guía de práctica clínica para el diagnóstico, tratamiento y control de la enfermedad hipertensiva [Internet]. Lima: Minsa; 2015 [citado 4 de noviembre 2022]. Disponible en: http://www.minsa.gob.pe/transparencia/dge_normas.asp.
2. Hoja informativa: Día Mundial de la Hipertensión 2023 [Internet]. Washington D. C.: Paho.org; 2023 [citado 27 de febrero 2024]. Disponible en: <https://www.paho.org/es/documentos/hoja-informativa-dia-mundial-hipertension-2023>
3. Unger T, Borghi C, Charchar F, Khan NA, Poulter NR, Prabhakaran D, et al. 2020 International Society of Hypertension Global Hypertension Practice Guidelines. Hypertension [Internet]. 2020 [citado 4 de noviembre de 2022]; 75(6):1334–57. Disponible en: <http://ahajournals.org>
4. Organización Panamericana de la Salud. Hipertensión [Internet]. Washington: OPS; 2019 [citado 15 julio 2022]. Disponible en: <https://www.paho.org/es/temas/hipertension>
5. Oparil S, Maria Czarina Acelajado, Bakris GL, Berlowitz DR, Cifková R, Dominiczak AF, et al. Hypertension. Nature Reviews Disease Primers [Internet]. 2018 [citado 27 de febrero de 2024]; 4(1):18014. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29565029/>
6. Segura L, Agusti R, Parodi J, et al. Factores de riesgo de las enfermedades cardiovasculares en el Perú. Estudio TORNASOL. Rev Peru Cardiol [Internet]. 2006 [citado 04 de abril de 2024]; 32(2):82-128. Disponible en: https://sisbib.unmsm.edu.pe/bvrevistas/cardiologia/v32_n2/pdf/a02.pdf
7. Segura L, Agusti R, Ruiz Mori E, et al. La hipertensión arterial en el Perú según el estudio TORNASOL II. Rev Peru Cardiol [Internet]. 2011 [citado 04 de abril de 2024]; 37(1):19-27. Disponible en: <https://pesquisa.bvsalud.org/porta1/resource/pt/lil-661372>

8. Segura L, Agusti R, Ruiz E, et al. Factores de riesgo de las enfermedades cardiovasculares en el Perú II. Estudio TORNASOL II, comparado con TORNASOL I después de cinco años. *Rev Per Cardiol* [Internet]. 2013 [citado 04 de abril de 2024]; 39(1):5-59. Disponible en: <https://pesquisa.bvsalud.org/portal/resource/pt/lil-722415>
9. Escobedo-Palza S, Timana-Ruiz R, Sobrevilla-Ricci A, Mosqueira-Lovón R, Gutierrez-Aguado A. Costo De Hipertension Arterial En Los Establecimientos De Salud Del Perú. *Value Heal* [Internet]. 2015 [citado 4 de noviembre 2022]; 18(7): A829. Disponible en: <http://www.valueinhealthjournal.com/article/S1098301515023827/fulltext>
10. Ministerio Nacional de Salud (MINSA). Resolución Ministerial No 658-2019/MINSA Prioridades Nacionales de Investigación en Salud en Perú 2019 – 2023 [Internet]. Lima: MINSA; 2019 [citado 4 de noviembre 2022]. Disponible en: https://cdn.www.gob.pe/uploads/document/file/343478/Resolución_Ministerial_N__658-2019-MINSA.PDF
11. Tzveova R, Naydenova G, Yaneva T, Dimitrov G, Vandeva S, Matrozova Y, et al. Gender-Specific Effect of CYP2C8*3 on the Risk of Essential Hypertension in Bulgarian Patients. *Biochem Genet* [Internet]. 2015 [citado 4 de noviembre de 2022]; 53(11-12):319–33. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/26404779/>
12. Rodenburg EM, Visser LE, Danser AHJ, Hofman A, Van Noord C, Witteman JCM, et al. Variación genética en CYP2C8 y mayor riesgo de infarto de miocardio. *Pharmacogenet Genomics* [Internet]. 2010 [citado 4 de noviembre 2022]; 20(7):426–34. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/20436375/>
13. Zhao M, Ma J, Li M, Zhang Y, Jiang B, Zhao X, et al. Cytochrome P450 Enzymes and Drug Metabolism in Humans. *International Journal of*

- Molecular Sciences [Internet]. 2021 [citado 27 de febrero de 2024]; 22(23):12808–8. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/34884615/>
14. Manikandan AW, McLean KJ, Grant JL, Makris TM. Structure and function of the cytochrome P450 peroxygenase enzymes. *Biochemical Society Transactions* [Internet]. 2018 [citado 4 de noviembre de 2022]; 46(1):183-96. Disponible en: <https://portlandpress.com/biochemsoctrans/article/46/1/183/66521/Structure-and-function-of-the-cytochrome-P450>
 15. Brunton L, Chabner B, Knollmann B. Las bases farmacológicas de la terapéutica [Internet]. 13ª ed. Vol. 1. Ciudad de México: Goodman & Gilman; 2019 [citado 4 de noviembre de 2022]. 1419 p. Disponible en: <https://accessmedicina.mhmedical.com/book.aspx?bookID=2457>
 16. Munro AW, McLean KJ, Grant JL, Makris TM. Structure and function of the cytochrome P450 peroxygenase enzymes. *Biochem Soc Trans* [Internet]. 2018 [citado 4 de noviembre 2022]; 46(1):183–96. doi: 10.1042/BST20170218.
 17. Cytochrome P450: genotype to phenotype [Internet]. *Xenobiotica*. 2020 [citado 27 de febrero de 2024]. Disponible en: <https://www.tandfonline.com/doi/full/10.1080/00498254.2019.1648911>
 18. Backman JT, Filppula AM, Niemi M, Neuvonen PJ. Role of Cytochrome P450 2C8 in drug metabolism and interactions. *Pharmacol Rev* [Internet]. 2016 [citado 4 de noviembre de 2022]; 68(1):168-241. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/26721703/>
 19. Cantú SM, Jin Lee H, Donoso A, Puyó AM, Peredo HA. El ácido araquidónico y sus derivados. Generalidades de los prostanoïdes en relación con procesos inflamatorios. *Ciencia e investigación* [Internet]. 2017 [citado 4 de noviembre 2022]; 67(4):5-12. Disponible en: <https://aargentnapciencias.org/wp-content/uploads/2018/01/RevistasCel/tomo67-4/cei67-4.pdf>

20. Zhou Y, Khan H, Xiao J, Cheang WS. Effects of Arachidonic Acid Metabolites on Cardiovascular Health and Disease. *Int J Mol Sci* [Internet]. 2021 [citado 4 de noviembre 2022]; 22(21):12029. doi: 10.3390/ijms222112029.
21. Imig JD, Jankiewicz WK, Khan AH. Epoxy Fatty Acids: From Salt Regulation to Kidney and Cardiovascular Therapeutics. *Hypertension* [Internet]. 2020 [citado 27 de febrero de 2024]; 76(1):3-15. doi: 10.1161/HYPERTENSIONAHA.120.13898
22. NIH. rs1058932 [Internet]. Bethesda: NLM; 2022 [citado 27 de febrero de 2024]. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/snp/rs1058932#publications>
23. SNPedia. Rs1058932 [Internet]. Miami: SNPedia; 2019 [citado 4 de noviembre 2022]. Disponible en: <https://www.snpedia.com/index.php/Rs1058932>
24. Teh LK, Zahri MK, Zakaria ZA, Ismail R, Salleh MZ. Análisis mutacional de CYP2C8 en pacientes hipertensos mediante cromatografía líquida de alta resolución desnaturizante. *J Clin Pharm Ther* [Internet]. 2010 [citado 4 de noviembre 2022]; 35(6):723–8. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/21054465/>
25. Polonikov A, Bykanova M, Ponomarenko I, Sirotina S, Bocharova A, Vagaytseva K, et al. La contribución de la subfamilia de genes CYP2C involucrada en la vía de la epoxigenasa del metabolismo de los ácidos araquidónicos a la susceptibilidad a la hipertensión en la población rusa. *Clin Exp Hypertens* [Internet]. 2017 [citado 4 de noviembre 2022]; 39(4):306–11. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28513222/>
26. King LM, Gainer J V., David GL, Dai D, Goldstein JA, Brown NJ, et al. Polimorfismos de un solo nucleótido en los genes CYP2J2 y CYP2C8 y el riesgo de hipertensión. *Pharmacogenet Genomics* [Internet]. 2005 [citado 4 de noviembre 2022]; 15(1):7–13. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/15864120/>

27. Dreisbach A, Japa S, Sigel A, Parenti M, Hess A, Srinouanprachanh S, et al. Prevalencia de CYP2C8, 2C9, 2J2 y polimorfismos de epóxido hidrolasa soluble en afroamericanos con hipertensión. *Am J Hypertens* [Internet]. 2005 [citado 4 de noviembre 2022]; 18(10):1276–81. Disponible en: <https://academic.oup.com/ajh/article-lookup/doi/10.1016/j.amjhyper.2005.04.019>
28. James PA, Oparil S, Carter BL, Cushman WC, Dennison-Himmerfarb C, Lackland DT, et al. 2014 Evidence-Based Guideline for the Management of High Blood Pressure in Adults: Report From the Panel Members Appointed to the Eighth Joint National Committee (JNC 8). *JAMA* [Internet]. 2014 [citado 4 de noviembre 2022]; 311(5):507–20. Disponible en: <https://jamanetwork.com/journals/jama/fullarticle/1791497>
29. Chobanian AV, Bakris GL, Black HR, Cushman WC, Green LA, Izzo JL, et al. Seventh Report of the Joint National Committee on Prevention, Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Pressure. *Hypertension* [Internet]. 2003 [citado 4 de noviembre 2022]; 42(6):1206–52. Disponible en: <https://www.ahajournals.org/doi/abs/10.1161/01.HYP.0000107251.49515.c2>
30. Centro Nacional de Epidemiología, Prevención y Control de Enfermedades. Análisis de situación de salud del Perú 2021 [Internet]. Lima: Minsa; 2023 [citado 4 de noviembre 2022]. Disponible en: https://www.cdc.gov/healthyweight/spanish/assessing/bmi/adult_bmi/index.html
31. Centro para el Control y Prevención de las Enfermedades. Acerca del IMC para adultos [Internet]. Atlanta: CDC; 2024 [citado 2 de marzo de 2024]. Disponible en: https://www.cdc.gov/healthyweight/spanish/assessing/bmi/adult_bmi/index.html
32. American Diabetes Association. Diagnóstico [Internet]. Virginia: ADA; 2024 [citado 2 de marzo de 2024]. Disponible en: <https://diabetes.org/espanol/diagnostico>

33. Colesterol y riesgo cardiovascular [Internet], Madrid: Fundación Española del Corazón; 2024 [citado 2 de marzo de 2024]. Disponible en: <https://fundaciondelcorazon.com/prevencion/riesgo-cardiovascular/colesterol.html>

34. Organización Mundial de la Salud. Hipertensión [Internet]. Ginebra: OMS; 2024 [citado 2 de marzo de 2024]. Disponible en: <https://www.who.int/es/news-room/fact-sheets/detail/hypertension>

ANEXOS

Anexo 1. Matriz de consistencia

Pregunta de Investigación	Objetivos	Hipótesis	Tipo y diseño de estudio	Población de estudio y procesamiento de datos	Instrumento de recolección
<p>¿Existe asociación entre la variante genética C35322T (rs1058932) del gen <i>CYP2C8</i> y la HTA en una muestra de residentes de Lima, evaluada durante el 2018-2019?</p>	<p>Objetivo general: Determinar la asociación entre la variante genética C35322T (rs1058932) del gen <i>CYP2C8</i> y la HTA en una muestra de residentes de Lima, evaluada durante el 2018-2019.</p> <p>Objetivos específicos: Enunciar la frecuencia de la variante genética C35322T (rs1058932) del gen <i>CYP2C8</i> en una muestra de residentes de Lima, evaluada durante el 2018-2019. Determinar las características sociodemográficas y condiciones médicas asociadas a HTA en una muestra de residentes de Lima, evaluada durante el 2018-2019. Analizar la fuerza de asociación entre la variante genética C35322T (rs1058932) del gen <i>CYP2C8</i> y la HTA en una muestra de residentes de Lima, evaluada durante el 2018-2019.</p>	<p>Existe una asociación entre la variante genética C35322T (rs1058932) del gen <i>CYP2C8</i> y la HTA en una muestra de residentes de Lima.</p>	<p>Estudio observacional, transversal, analítico, de fuente secundaria.</p>	<p>Población conformada por mujeres y varones, abordados en el Ensayo de Farmacogenética Clínica de la HTA, código USMP E10012019004, que cumplieron con los criterios de elegibilidad planteados.</p> <p>Se empleó el Excel 2016 y Stata v14 para el procesamiento de datos.</p>	<p>Base de datos de fuente secundaria</p>

Anexo 2. Matriz de codificación de variables

VARIABLE	TIPO DE VARIABLE Y ESCALA DE MEDICIÓN	DEFINICIÓN CONCEPTUAL	DEFINICIÓN OPERACIONAL	DIMENSIONES/ CATEGORÍAS	INDICADORES	VALOR FINAL	FUENTE
Sexo	Cualitativa, nominal	Condición orgánica, de distinción masculina o femenina.	Sexo registrado en el instrumento de recolección de datos.	Femenino		0	Base de datos
				Masculino		1	
Edad	Cualitativa, ordinal	Tiempo que ha transcurrido desde el nacimiento de un ser vivo.	Edad categorizada por grupo etario, mediante los datos registrados en el instrumento de recolección de datos.	Joven	18 a 29 años	0	Base de datos
				Adulto	30 a 59 años	1	
				Adulto mayor	60 años a más	2	
Índice de masa corporal	Cualitativa, ordinal	Número calculado con base en el peso y la estatura de la persona, empleado como indicador del estado nutricional.	Categorías de la razón del peso sobre la talla elevada al cuadrado registrada en el instrumento de recolección de datos.	Peso normal	18,5 a 24,9	0	Base de datos
				Sobrepeso	25 a 29,9	1	
				Obesidad	>=30	2	
Glucosa en ayunas	Cualitativa, ordinal	Concentración de glucosa libre en sangre en una persona en ayuno de 8 horas mínimo.	Categorización del valor de glucosa en ayunas, registrado en el instrumento de recolección de datos, según su cantidad.	Normal	70 a 99 mg/dL	0	Base de datos
				Prediabetes	100 a 125 mg/dL	1	
				Diabetes	Más de 125 mg/dL	2	

Colesterol total	Cualitativa, ordinal	Cantidad total de colesterol en sangre, tanto de HDL como de LDL.	Categorización del valor de colesterol total registrado en el instrumento de recolección de datos, según su cantidad.	Normal	120 a 199 mg/dL	0	Base de datos
				Normal-alto	200 a 240 mg/dL	1	
				Alto	Más de 240 mg/dL	2	
HTA esencial	Cualitativa, ordinal	Diagnóstico del trastorno caracterizado por la presión persistentemente elevada en los vasos sanguíneos, sin causa reconocible.	Diagnóstico de la HTA esencial, de acuerdo con los criterios establecidos en la Octava Reunión del Comité Nacional de la Asociación Médica Americana (Eighth Joint National Committee).	HTA		0	Base de datos
				No HTA		1	
Genotipo del CYP2C8 (rs1058932)	Cualitativa, nominal	Disposición de los dos alelos heredados del citocromo P450 familia 2 subfamilia C miembro 8, variante genética rs1058932.	Genotipo registrado en el instrumento de recolección de datos.	CC	2 alelos C	0	Base de datos
				CT	1 alelo C, 1 alelo T	1	
				TT	2 alelos T	2	
Alelos del gen CYP2C8 (rs1058932)	Cualitativa, nominal	Versiones de las bases nitrogenadas halladas en el gen citocromo P450 familia 2 subfamilia C miembro 8, variante genética rs1058932.	Alelos registrados en el instrumento de recolección de datos	C		0	Base de datos
				T		1	

Anexo 4. Ficha de registro para el análisis molecular Ad hoc (virtual en Microsoft Excel)

CYP2C8	Código del Participante	CYP2C8 (C3522T)				
		Genotipos			Alelos	
		CC	CT	TT	C	T
		wt/wt	wt/mutant	mutant/mutant	wt	mutant
1						
2						
3						
4						
...						
Total						

Anexo 5. Mapa de las placas para el PCR

	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12
A	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12
B	13	14	15	16	17	18	19	20	21	22	23	24
C	25	26	27	28	29	30	31	32	33	34	35	36
D	37	38	39	40	41	42	43	44	45	46	47	48
E	49	50	51	52	53	54	55	56	57	58	59	60
F	61	62	63	64	65	66	67	68	69	70	71	72
G	73	74	75	76	77	78	79	80	81	82	83	84
H	85	86	87	88	89	90	91	92	93	94	95	blk

Anexo 6. Consentimiento informado

Ensayo de farmacogenética clínica de la hipertensión arterial: efecto sobre la fisiopatología de la hipertensión arterial y la respuesta a fármacos antihipertensivos, de los polimorfismos en los genes *MR* (receptor de mineralocorticoide), *AGT* (angiotensina), *ACE* (enzima convertidora de angiotensina), *AGTR1* (receptor de angiotensina), *CYP2C8* (enzima citocromo oxidasa isoforma 2C8), *CYP2C9* (enzima citocromo oxidasa isoforma 2C9), *CYP4A11* (enzima citocromo oxidasa isoforma 4A11) Y *CYP4F2* (enzima citocromo oxidasa isoforma 4F2).

INVESTIGADORES:

Dr. Alberto Salazar Granara, Investigador Principal y Coordinador del Estudio, Responsable del CIMTFAR, FMH-USMP. Av. Alameda del Corregidor 1531, Urbanización Los Sirius III Etapa- la Molina, Lima. Contacto: + 51 1 3652300 Anexo 151. Correo electrónico: asalazarg@usmp.pe

MSc. Ángel Alvarado Yarasca, Investigador, Miembro del CIMTFAR, FMH-USMP. Av. Alameda del Corregidor 1531, Urbanización Los Sirius III Etapa- la Molina, Lima. Contacto: + 51 1 3652300 Anexo 151. Correo electrónico: aalvardoy@usmp.pe

Dra. Berta Loja Herrera, Investigador, Miembro del CIMTFAR, FMH-USMP. Av. Alameda del Corregidor 1531, Urbanización Los Sirius III Etapa- la Molina, Lima. Contacto: + 51 1 3652300 Anexo 151. Correo electrónico: blojah@usmp.pe

Dr. Eduardo Barbosa Coelho, Investigador, Jefe Laboratorio de Farmacogenética e Hipertensión Experimental, Departamento de Clínica Médica, Facultad de Medicina de Ribeirão Preto, Universidad de São Paulo. Av. Bandeirantes, 3900 - Monte Alegre - Ribeirão Preto - SP. Contacto: 55 16 3315 3368. Correo electrónico: ebcoelho@fmrp.usp.br



Dr. Anjador Vargas Guerra
Presidente
Comité Institucional de Ética en Investigación
de la Universidad de San Martín de Porres - Clínica Cardíaca



CENTRO DE INVESTIGACION:

Facultad de Medicina Humana de la Universidad de San Martín de Porres.
Centro de Investigación de Medicina Tradicional y Farmacología.
Av. Alameda del Corregidor 1531, Urbanización Los Sirius III Etapa- la Molina,
Lima

DESCRIPCION DE LA POBLACION:

Un grupo de adultos y/o adultos mayores, procedentes de un centro asistencial de la ciudad de Lima, con diagnóstico de hipertensión arterial primaria, frente a un grupo de adultos y/o adultos mayores sanos (sin hipertensión arterial esencial y/o comorbilidades), procedentes de la ciudad de Lima.

SE INVITA A USTED A PARTICIPAR EN ESTE PROYECTO DE INVESTIGACIÓN:

Estimado señor (a), como usted seguramente conoce, existen diferentes proteínas (moléculas) presentes en nuestro cuerpo, que regulan la presión sanguínea (presión arterial), aumentando y/o disminuyendo, manteniendo un equilibrio en nuestro cuerpo, lo cual se refleja en los valores normales de la medición de la presión arterial.

Sin embargo, cuando algunas de las moléculas implicadas en la regulación de la presión arterial, pierde o modifica la capacidad de regulación, es posible que se presente la hipertensión arterial.

Asimismo, a las moléculas antes mencionadas se las ha relacionado con la respuesta adecuada a medicamentos antihipertensivos (controlan la hipertensión arterial), o con respuestas inadecuadas (efectos adversos, tóxicos, ineficacia o no control de la hipertensión arterial).

Algunas de las proteínas o moléculas a las cuales hacemos referencia, y que son de interés para el presente estudio son el receptor de los mineralocorticoides



Dr. Amador Vargas Guerra
Presidente

Centro Institucional de Investigación
de la Universidad de San Martín de Porres - Clínica Coahuilera



(MR), la enzima angiotensina (AGT), la enzima convertidora de angiotensina (ACE), el receptor de angiotensina (AGTR1), la enzima citocromo oxidasa isoforma 2C8 (CYP2C8), la enzima citocromo oxidasa isoforma 2C9 (CYP2C9), la enzima citocromo oxidasa isoforma 4A11 (CYP4A11) y la enzima citocromo oxidasa isoforma 4F2 (CYP4F2), y cuyos genes presentan el mismo nombre.

Es de conocimiento, que nuestra información genética está escrita en la molécula que se llama ADN (ácido desoxirribonucleico), y esta forma los genes que se encuentran almacenados en nuestros cromosomas.

Por otra parte, hoy en día se sabe que en nuestros genes existen mutaciones (polimorfismos), o cambios, que determinan la forma en que se expresara o funcionarían estas moléculas en nuestro cuerpo, lo cual podría tener un rol en la presencia o ausencia de la hipertensión arterial, o en la respuesta adecuada o inadecuada a un medicamento antihipertensivo.

Nosotros queremos saber con qué frecuencia, o en qué cantidad, están presentes las variaciones (mutaciones) en los genes que expresan las moléculas antes descritas, en un grupo de pacientes adultos y/o adultos mayores con diagnóstico de hipertensión arterial, y compararlos con un grupo de personas adultos y/o adultos mayores sanos.

Estamos seguros, que los datos que se generen de este trabajo, servirán para ampliar el conocimiento y el entendimiento de la hipertensión arterial, y asimismo, en el futuro optimizar el uso de los medicamentos antihipertensivos.

Para realizar este estudio, se está consultando directamente, a individuos peruanos, si desean participar o no, decisión que solamente le concierne a usted. **La decisión que tome no afecta ni afectará cualquier tipo de seguro de salud o beneficios médicos, ahora o en el futuro.**

Le explicaremos acerca del estudio, y todo aquello que esté relacionado al



mismo. Le diremos cómo estamos trabajando, y los posibles riesgos, beneficios, o desventajas, que se puedan presentar.

Usted, puede hacer todas las preguntas que sean convenientes, comentar a sus familiares, o amistades, y piense con calma, acerca de su participación, o no, en el proyecto.

Por favor, lea cuidadosamente este consentimiento. Si usted prefiere, pida a alguien de su confianza para que le lea.

Si algo, no está claro, pregunte a uno de los investigadores, para que le explique. Si usted, elige participar en el proyecto, por favor siga los procedimientos que se requieren para el presente estudio.

Del mismo modo, estaremos entregándole a usted una copia de éste documento para que lo conserve.

¿Cuántas personas serán parte del presente proyecto? ¿Cuánto tiempo durará el estudio?

Se calcula inicialmente, la participación de 300 personas, pero nos proyectamos a futuro, a aproximadamente 1000 personas, representativas de todas las regiones del país.

El proyecto durara aproximadamente 3 años.

¿Por qué se está realizando este estudio?

Comparando entre pacientes con hipertensión arterial e individuos sanos, este estudio pretende explicar la siguiente cuestión:

¿En que frecuencia, o cantidad, están presentes las variaciones o mutaciones en los genes *MR*, *AGT*, *ACE*, *AGTR1*, *CYP2C8*, *CYP2C9*, *CYP4A11* y *CYP4F2*, que denotan una modulación en la presión arterial, el tipo clínico y en



Dr. Amparador Vargas Guerra
Presidente
Comité Institucional de Ética en Investigación
de la Universidad de San Martín de Porres - Clínica Cabañas



la respuesta de los medicamentos antihipertensivos?, esta información será útil para comprender la fisiopatología de la hipertensión arterial, y las diferencias en la respuesta a medicamentos antihipertensivos.

Para responder a esta pregunta, los investigadores estudiarán el ADN mediante pruebas de laboratorio genéticas, estudiarán el tipo clínico de hipertensión arterial mediante la colecta de datos relacionados a su historia clínica, y la adherencia al tratamiento antihipertensivo, mediante la aplicación de cuestionarios empleados para este fin.

¿Por qué se utiliza el ADN, para determinar la frecuencia de polimorfismos, o mutaciones de los genes antes referenciados en los individuos peruanos?

Cada persona recibe el material genético por herencia de su padre, y de su madre, cada uno de éstos a su vez, de sus padres, y madres (nuestros abuelos), a través de muchas generaciones, hasta llegar a los primeros hombres y mujeres.

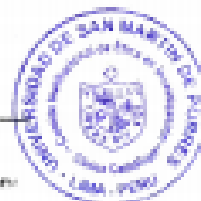
El ADN, lleva la información de los genes y sus variantes, de por ejemplo: el color de piel, de ojos, tamaño, tipo de pelo, y como se metabolizan las sustancias de nuestro cuerpo, como por ejemplo la enzima citocromo oxidasa isoforma 2C9.

En el ADN, podemos buscar las variantes de los genes *MR*, *AGT*, *ACE*, *AGTR1*, *CYP2C8*, *CYP2C9*, *CYP4A11* y *CYP4F2*, y hallar la frecuencia de estas variantes en los individuos peruanos que padecen de hipertensión arterial, contrastando con los individuos sanos.

Asimismo, será necesario conocer información relevante, referente a su estado de salud, la cual consistirá en datos su historia clínica, como su edad, peso, lugar de residencia, valores de presión arterial, medicamentos que utiliza, dosis



Dr. Amador Vargas Guerra
Presidente
Comité Institucional de Ética e Investigación
de la Universidad de San Martín de Porres - Oficina Central



de los medicamentos que usa, entre otros.

Además, se aplicará un cuestionario para saber que medicamentos consumen, como los consume, y si presenta alguna reacción adversa.

Conociendo esta información, en el futuro, esta podría ser útil para progresar en el conocimiento de la fisiopatología de la hipertensión arterial, así como también, entender y optimizar la eficacia de algunos medicamentos antihipertensivos.

¿Cómo se realiza el estudio? ¿Qué sucederá durante este lapso?

El estudio comprende dos partes, las que tomarán aproximadamente 20-30 minutos de su tiempo. En caso de que usted de su consentimiento, se le preguntará lo siguiente:

Parte I: Acerca de Usted

Le preguntaremos acerca de sus datos de filiación como, su nombre, edad, sexo, estado civil, lugar de nacimiento, lugar de residencia, lenguaje nativo, grado de instrucción, datos de contacto, centro asistencial de referencia, y nombre del médico que lo referencia.

Asimismo, acerca de sus padres y abuelos, le preguntaremos sobre el lugar de nacimiento, lugar de residencia, lenguaje nativo, grado de instrucción, antecedentes de enfermedades, antecedentes a reacciones adversas a fármacos, entre otros.

También, nos gustaría nos diga algunos datos relacionados a su salud, como por ejemplo, antecedentes de enfermedades, antecedentes de reacciones adversas a fármacos, el valor de la última vez que se pesó, lo mismo de su talla, su perímetro abdominal, su perímetro de pantorrilla, también le


USMP
UNIVERSIDAD SAN MARTÍN DE PORCELA
CALLE SAN JUAN DE LOS RIOS 1001 - TUMBES
Dr. Aníbal Vargas Guerra
Presidente
Comité Asesor de Investigación Científica
CALLE SAN JUAN DE LOS RIOS 1001 - TUMBES

preguntaremos acerca de sus hábitos nocivos (por ejemplo, si fuma, si toma, etc.), y sus valores de sus funciones vitales, entre otros.

Asimismo, le haremos la medición de su peso, su talla, su perímetro abdominal, su perímetro de pantorrilla, y de sus funciones vitales.

Además, si es un individuo con diagnóstico de hipertensión arterial, quisiéramos recolectar información de su historia clínica, como el tipo de hipertensión arterial que le diagnosticaron, tiempo de enfermedad, los medicamentos antihipertensivos que utiliza, las dosis de los medicamentos que utiliza, si presentó alguna reacción adversa a algún medicamento antihipertensivo u otro, entre otros.

Luego de dar toda la información acerca del estado de salud, ¿Qué pasa con esta información clínica individual?

La información clínica acerca de usted, será archivada en el Instituto de Investigación de la Facultad de Medicina Humana de la Universidad de San Martín, en el laboratorio del Centro de Investigación de Medicina Tradicional y Farmacología, en un ambiente especial que permitirá mantener sus archivos conservados óptimamente, durante los siguientes 20 años.

A esta información, solo tendrán acceso los investigadores implicados en el proyecto de investigación, y por norma ética, su información permanecerá anónima.

Asimismo, la información global de su información clínica, permitirá hacer los análisis del estudio, y serán hechos públicos de forma conjunta, integral, es decir, la información compilada de todos los participantes, y siempre anónimamente, es decir, sus datos personales, no serán revelados nunca.



Dr. Amorós Vargas Guerra

Presidente

Comité Institucional de Ética en Investigación
de la Universidad de San Martín de Porcayo - Oficina Central



Si usted desea contar con su información clínica compilada, solo nos debe indicar una dirección donde enviar la información, y nosotros se la enviaremos.

Parte II. Recolección de la muestra biológica

Después de realizado las preguntas acerca de Usted, se recolectará la muestra biológica. Hay dos formas:

1. Un investigador, o un asistente capacitado, le hará una punción en una vena, en uno de sus brazos, para obtener 5-10 ml de sangre (equivalente a una cucharada).
2. En el interior de su mejilla, el investigador, realizará un raspado bucal en su carrillo, con un hisopo especial. Esto permitirá luego obtener una muestra de su ADN.

Luego de dar mi muestra biológica, ¿Qué pasa con mi ADN?

Las muestras se procesarán, analizarán, y almacenarán, en el Instituto de Investigación de la Facultad de Medicina Humana de la Universidad de San Martín, en el laboratorio del Centro de Investigación de Medicina Tradicional y Farmacología, en una refrigeradora especial que permitirá mantener su ADN conservados óptimamente, durante los siguientes 20 años.

A la muestra de ADN, solo tendrán acceso los investigadores implicados en el proyecto de investigación, y por norma ética, su información permanecerá anónima.

Asimismo, la información global de los exámenes del ADN, permitirá hacer los análisis del estudio, y serán hechos públicos de forma conjunta, e integral, es decir, la información compilada de los resultados del ADN de todos los participantes, por tanto, los datos individuales de su ADN no serán revelados nunca, manteniendo el anonimato.



Dr. Amador Vargas Guerra
Presidente
Comité Institucional de Ética e Investigación
de la Universidad de San Martín de Porres - Clínica Guadalupe



Si usted desea contar con la información de su ADN, solo nos debe indicar una dirección, y le enviaremos sus resultados.

¿Cuáles son los riesgos, daños o inconvenientes que podrían suceder debido a este estudio?

En general no existen riesgos por participar en este estudio, debido a que se requiere de información colectada de forma verbal, y las mediciones que se realizarán, como el peso, la talla, entre otros, se realizan mediante técnicas no invasivas.

Respecto a la muestra biológica para obtener el ADN, se requiere de sangre o saliva, y el riesgo físico que presenta la colecta de la muestra sanguínea es mínimo, debido a que el procedimiento es como tomar una muestra de sangre para hemoglobina, o hemograma, así, sentirá un poco de dolor (por la introducción de la aguja), o puede presentarse algún moretón por la herida, y si se le hacen un raspado bucal, lo que sentirá, probablemente es una picazón o dolor leve y transitorio al interior de su mejilla.

Hay poca posibilidad de infectarse, porque las jeringas, los hisopos y agujas, serán nuevas, estériles, individuales, y descartables.

¿Qué ventajas, o beneficios, obtendré de este estudio?

Si acepta participar en este estudio, no tiene beneficio directo, pero sí de forma indirecta, debido a los resultados globales del estudio.

Sin embargo, podrá conocer los resultados de los análisis de ADN que se realizaron en este proyecto, los cuales, podrían servirle para que entre usted y su médico, puedan evaluar alguna modificación personalizada, en las medidas de prevención, diagnóstico, tratamiento y recuperación en la enfermedad hipertensión arterial.



Dr. Abdócor Vargas Guerra
Presidente
Comité Institucional Ético de Investigación
de la Universidad San Martín de Porres - Oficina Central



Asimismo, contribuirá, por medio de los resultados compilados de los individuos que participaron de este proyecto, a extrapolar los resultados para muchos peruanos, y así, podrían tener la posibilidad de mejores medidas de prevención, diagnóstico, tratamiento y recuperación en la enfermedad hipertensión arterial.

¿Qué sucederá, si no participo, en este estudio?

No sucederá nada en especial. Si usted se niega a participar, no se le incluirá en el estudio. Y no afectará sus beneficios médicos, en el presente o en el futuro.

¿Realizaré algún tipo de pago, por participar en este proyecto?

No. También no habrá pago alguno, por consultar acerca de sus resultados, al concluir el proyecto.

¿Recibiré algún pago si participo en este estudio?

No. El proyecto no dará ningún tipo de dinero, por su participación en este estudio.

¿Cómo se guardará en secreto, la información clínica y sobre mi ADN?

Se le asignará un código, solamente para usted, y así mantener el anonimato de los resultados.

Su nombre, como datos de contacto, será registrado, y mantenido en privacidad.

Su código secreto, la copia de su consentimiento informado, y demás datos recolectados, se conservarán en un archivo confidencial, en el Instituto de



Dr. Amador Vargas Guerra

Presidencia

Comité Institucional de Ética e Investigación

de la Universidad San Martín de Porres - USMP - Lima



Investigación de la Facultad de Medicina Humana de la Universidad de San Martín de Porres, Centro de Investigación de Medicina Tradicional y Farmacología (CIMTFAR).

¿Cuáles son mis responsabilidades como persona en el estudio?

Participar en el estudio puede ser inconveniente para su vida diaria, por la dedicación y el compromiso que amerita el estudio.

Si ha tomado la decisión de participar en la presente investigación, debe tomar en cuenta los compromisos de tiempo, y las responsabilidades que conlleva ser un sujeto de investigación.

Si usted ha decidido y aceptado a participar en el estudio, tendrá las siguientes responsabilidades:

- Informar al médico del estudio sobre su condición de salud actual y sobre su historial médico.
- Seguir todas las instrucciones que se le indique.
- Acudir al Centro de Investigación de Medicina Tradicional y Farmacología, Unidad de Farmacología Clínica y Molecular (UFCM), de la facultad de Medicina Humana de la USMP, en las horas y días según la programación de los periodos de estudio.
- Informarle al médico del estudio sobre cualquier cambio que sienta en su salud durante la investigación.
- Informarle al médico del estudio en cualquier momento de la investigación si desea dejar de participar en el estudio.

Recuerde que su participación en este estudio es voluntaria, por lo que usted puede optar por no participar o puede dejar el estudio en cualquier momento; si tiene duda.



¿Quiénes han revisado el estudio?

Los estudios en seres humanos son revisados y aprobados por un Comité de Ética de Investigación de nivel nacional o internacional.

Un Comité de Ética es un organismo académico e independiente, constituido por profesionales médicos, profesionales de la salud y otros miembros no médicos, cuya responsabilidad es velar por la protección de los derechos, la seguridad y el bienestar de los seres humanos que participan en un estudio.

Una forma de ofrecer garantía pública sobre los derechos, seguridad y bienestar, es revisar, aprobar o emitir una opinión favorable sobre el protocolo del estudio, la idoneidad del investigador o investigadores, las instalaciones, así como los métodos y materiales a ser utilizados para obtener y documentar el consentimiento informado de los sujetos del estudio.

En este caso, los detalles del estudio han sido revisados y aprobados por el Comité de Ética de la Facultad de Medicina Humana de la Universidad de San Martín de Porres.

¿Quién asume el costo económico del estudio?

La Universidad de San Martín de Porres, por medio del Instituto de Investigación de la Facultad de Medicina Humana, asume todo el costo económico.

Los investigadores tienen una remuneración acorde al estudio y es asumido por la USMP.

¿Qué sucederá con mi información clínica y mi ADN, luego del término de este estudio?

1. Una vez ya finalizado el estudio, usted puede contactarse con los


Dr. Amador Vargas Guerra
Presidente
Comité Institucional Ética en Investigación
de la Universidad de San Martín de Porres – Clínica Delsol

investigadores, e indicarles que destruyan su información clínica personal. De lo contrario, se conservara por 20 años, en el Instituto de Investigación de la Facultad de Medicina Humana de la Universidad de San Martín de Porres, Centro de Investigación de Medicina Tradicional y Farmacología (CIMTFAR), en Perú.

2. Su muestra de ADN, se conservará por 20 años, en el Instituto de Investigación de la Facultad de Medicina Humana de la Universidad de San Martín de Porres, Centro de Investigación de Medicina Tradicional y Farmacología (CIMTFAR), en Perú.

3. Solamente habrá conexión, su información clínica, de su ADN, y su código secreto.

4. La de Universidad de San Martín de Porres (USMP), por medio del Instituto de Investigación de la Facultad de Medicina Humana y el Centro de Investigación de Medicina Tradicional y Farmacología, apoyará en la conservación de su información clínica y de sus muestras de DNA, pero legalmente, cada participante es dueño de su información clínica y de su muestra de ADN.

Esto significa que:

- Usted, puede indicarnos en cualquier momento, destruir su información clínica y también su muestra de ADN.
- Ninguna parte de su información clínica y de su muestra de ADN, serán vendidas.
- Nadie tiene derecho a hacer dinero con su información clínica y su ADN.
- Protegeremos cuidadosamente su privacidad, y la información que usted nos confía.

 **USMP**
UNIVERSIDAD DE SAN MARTÍN DE PORRES

Dr. Aníbal Vargas Guerra
Presidente
Centro Institucional de Ciencias Investigación
de la Universidad de San Martín de Porres - Clínica CIMTFAR



¿Su información clínica y su muestra de ADN, puede ser utilizada para futuros estudios?

En caso de que usted elija que su información clínica y su muestra de ADN, sea conservado después de que concluya este proyecto, es posible que continuemos con nuevos proyectos relacionados, en el futuro.

En ese sentido, en caso de que nosotros propongamos hacer nuevos estudios, será siempre con su consentimiento respectivo.

¿Quién mas tendrá conocimiento de este proyecto?

Los resultados generados por este proyecto, serán presentados globalmente, manteniendo el anonimato de los individuos, a través de diversos medios de divulgación pública, como por ejemplo, en revistas científicas, periódicos, internet, televisión, radio, etcétera. Usted será el primero en enterarse, de los artículos científicos, y programas, o eventos que se lleven a cabo.

¿Cómo se puede conocer los resultados de mi información clínica y de mi ADN?

Durante el estudio, el investigador le explicará a usted, personalmente, o puede contactarse con el Centro de Investigación de Medicina Tradicional y Farmacología de la USMP en Lima, y sus resultados, le serán enviados por servicio de correo.

¿Qué pasa si la persona dio su información clínica y su muestra biológica, y después de un tiempo fallece?

En caso de fallecimiento de los participantes del presente proyecto, sus familiares, o representantes, tomarán las decisiones de qué hacer con su información clínica y su muestra de ADN, es decir, si son conservadas para


Dr. Amador Vargas Guerra
Presidente
Comité de Investigación Ética

continuar con el estudio, o deben ser destruidas, lo cual será comunicado al investigador (es) del proyecto.

¿A quién puedo recurrir para preguntar acerca de alguna duda, o para quejarme?

Usted, puede comunicarse directamente con los investigadores principales:

Dr. Alberto Salazar Granara, Investigador Principal, Responsable del CIMTFAR, FMH-USMP. Av. Alameda del Corregidor 1531, Urbanización Los Sirius III Etapa- la Molina, Lima. Contacto: + 51 1 3652300 Anexo 151. Celular: 01 (511) 963 153 407. Correo electrónico: asalazarg@usmp.pe

MSc. Ángel Alvarado Yarasca, Investigador, Miembro del CIMTFAR, FMH-USMP. Av. Alameda del Corregidor 1531, Urbanización Los Sirius III Etapa- la Molina, Lima. Contacto: + 51 1 3652300 Anexo 151. Correo electrónico: aalvardoy@usmp.pe

Dra. Berta Loja Herrera, Investigador, Miembro del CIMTFAR, FMH-USMP. Av. Alameda del Corregidor 1531, Urbanización Los Sirius III Etapa- la Molina, Lima. Contacto: + 51 1 3652300 Anexo 151. Correo electrónico: blojah@usmp.pe

Dr. Eduardo Barbosa Coelho, Investigador, Jefe Laboratorio de Farmacogenética e Hipertensión Experimental, Departamento de Clínica Médica, Facultad de Medicina de Ribeirão Preto, Universidad de São Paulo. Av. Bandeirantes, 3900 - Monte Alegre - Ribeirão Preto - SP. Contacto: 55 16 3315 3368. Correo electrónico: ebcoelho@fmrp.usp.br

Así también, puede solicitar asesoramiento con respecto a sus derechos como sujeto o acerca de situaciones éticas relacionadas con este estudio, puede hablar con alguien que no esté involucrado con el estudio en absoluto. Esta



Dr. Amador Vargas Guerra
Presidencia
Comité Institucional de Ética de Investigación
de la Universidad de San Martín de Porres - Clínica Cardíaca



persona es: Dr. Amador Vargas Guerra, Presidente del Comité Institucional De Ética En La Investigación De La Universidad De San Martín De Porres. Av. Alameda del Corregidor 1531, Urbanización Los Sirius III Etapa-Las Viñas, La Molina, Lima-Perú. Teléfono: + 51 1 365-2300 anexo 160. Celular: 01 (511) 999 098 514. Correo electrónico: ética_fmh@usmp.pe

¿Qué sucede si yo deseo salir del estudio?

Usted, puede salir del estudio en cualquier momento.

Usted, puede indicarnos no hacer su análisis genético.

Usted, puede indicarnos destruir su información clínica y su muestra biológica ya obtenida.

Está en su derecho de decidir, la destrucción de su información clínica y de su muestra biológica.

Para salirse del Proyecto, comuníquese con los investigadores principales:

Dr. Alberto Salazar Granara, Investigador Principal, Responsable del CIMTFAR, FMH-USMP. Av. Alameda del Corregidor 1531, Urbanización Los Sirius III Etapa-Las Viñas, La Molina, Lima-Perú. Contacto: + 51 1 3652300 Anexo 151. Celular: 01 (511) 983 153 407. Correo electrónico: asalazarg@usmp.pe

MSc. Ángel Alvarado Yarasca, Investigador, Miembro del CIMTFAR, FMH-USMP. Av. Alameda del Corregidor 1531, Urbanización Los Sirius III Etapa- la Molina, Lima. Contacto: + 51 1 3652300 Anexo 151. Correo electrónico: aalvardoy@usmp.pe

Dra. Berta Loja Herrera, Investigador, Miembro del CIMTFAR, FMH-USMP. Av. Alameda del Corregidor 1531, Urbanización Los Sirius III Etapa- la Molina,



Dr. Amador Vargas Guerra
Presidente
Comité Institucional Ética en Investigación
de la Universidad de San Martín de Porres - Clínica Católica



Lima. Contacto: + 51 1 3652300 Anexo 151. Correo electrónico: blojsh@usmp.pe

Dr. Eduardo Barbosa Coelho, Investigador, Jefe Laboratorio de Farmacogenética e Hipertensión Experimental, Departamento de Clínica Médica, Facultad de Medicina de Ribeirão Preto, Universidad de São Paulo. Av. Bandeirantes, 3900 - Monte Alegre - Ribeirão Preto - SP. Contacto: 55 16 3315 3368. Correo electrónico: ebcoelho@fmrp.usp.br

Acepto proveer lo siguiente (indique cuál):

Información clínica

Muestra sanguínea

Muestra bucal o saliva

Acepto lo siguiente (indique cuál):

Conservar, para futuros estudios, después de finalizado el presente proyecto, durante 20 años, mi información clínica y mi muestra de ADN.

Destruir mi información clínica y mi muestra de ADN, cuando finalice este proyecto.

DECLARACIÓN DEL PARTICIPANTE DEL PROYECTO:

"Yo he leído, y entendido la información escrita en este formulario, de consentimiento informado. Además, he tenido la oportunidad de hacer algunas preguntas, y resolver algunas dudas. Por esto, acepto voluntariamente participar en este estudio"

Nombre y Apellidos del Participante:

Firma del Participante:

Fecha:



Dr. Amador Vargas García
Presidente

Comité Institucional de Ética en Investigación
de la Universidad San Martín de Porres - Lima, Perú



RESUMEN ESCRITO DE INFORMACIÓN Y CONSENTIMIENTO

Título del estudio: Ensayo de farmacogenética clínica de la hipertensión arterial: efecto sobre la fisiopatología de la hipertensión arterial y la respuesta a fármacos antihipertensivos, de los polimorfismos en los genes *MR* (receptor de mineralocorticoide), *AGT* (angiotensina), *ACE* (enzima convertidora de angiotensina), *AGTR1* (receptor de angiotensina), *CYP2C8* (enzima citocromo oxidasa isoforma 2C8), *CYP2C9* (enzima citocromo oxidasa isoforma 2C9), *CYP4A11* (enzima citocromo oxidasa isoforma 4A11) Y *CYP4F2* (enzima citocromo oxidasa isoforma 4F2). Número del estudio E10012016004

Patrocinador: Universidad de San Martín de Porres, Facultad de Medicina Humana, Instituto de Investigación, Centro de Investigación de Medicina Tradicional y Farmacología.

Representante para el estudio: Dr. Alberto Salazar Granara, Centro de Investigación de Medicina Tradicional y Farmacología, Unidad de Farmacología Clínica y Molecular, Instituto de Investigación de la Facultad de Medicina Humana de la Universidad de San Martín de Porres, Av. El Corregidor N° 1531, La Molina. Lima-Perú, Teléfono: 3852300 Anexo 151

Médico del Estudio: Dr. Alberto Salazar Granara, Centro de Investigación de Medicina Tradicional y Farmacología, Unidad de farmacología Clínica y Molecular, Instituto de Investigación de la Facultad de Medicina Humana de la Universidad de San Martín de Porres, Av. El Corregidor N° 1531, La Molina. Lima-Perú, Teléfono: 3852300 Anexo 151, Después de horario de oficina 01(511)983153407 correo electrónico: asalazarg@usmp.pe, alberto.salazar@gmail.com


Dr. Adán Vargas Guerra
Presidente
Comité Institucional de Ética e Investigación
de la Universidad de San Martín de Porres - Clínica Católica

CONSENTIMIENTO INFORMADO

Mi firma en este formulario de consentimiento significa que:

- He leído este formulario de consentimiento.
- Me han explicado plenamente en que consiste el estudio, a la vez todas mis preguntas han sido absueltas a mi entera satisfacción.
- Se me ha informado los requisitos y los riesgos del estudio.
- Autorizo el acceso a mis registros médicos como se explica en este formulario de consentimiento.
- Acepto participar en este estudio.
- Entiendo que no estoy renunciando a ninguno de mis derechos legales al firmar este formulario
- Entiendo que me dará una copia de este formulario de consentimiento firmado y fechado.

Nombre del voluntario (en letra de imprenta)

Firma del voluntario y DNI

Fecha y hora



Dr. Amador Vargas Ocaña

Presidente

Comité Institucional de Ética e Investigación

de la Universidad de San Martín de Porras - Ciudad Callao

DECLARACIÓN DEL COINVESTIGADOR QUE EXPLICA EL CONSENTIMIENTO

El co-investigador declara que le ha explicado al voluntario en forma detallada el objetivo, la metodología, el propósito y la naturaleza de este estudio. Durante la presentación y explicación del formato de consentimiento informado, ha habido la oportunidad para que el participante voluntario formule todas las preguntas que ha considerado necesario sobre este estudio; a la vez, los miembros del equipo de investigación del estudio, han estado disponibles para responder todas las preguntas formuladas. El participante ha tenido el tiempo necesario para consultar a las personas más cercanas a su entorno, para poder decir su participación.

Finalmente la persona ha aceptado participar como voluntario en este estudio.

Nombre del Co-investigador del estudio

Firma del Co-investigador del estudio y DNI

Fecha y Hora

 **USMP**
UNIVERSIDAD SAN MARTÍN DE PORCES
FACULTAD DE CIENCIAS DE LA SALUD
INSTITUTO DE INVESTIGACIONES CIENTÍFICAS


Dr. Amador Vargas Gálvez
Presidente
Comité Institucional de Ética e Investigación
de la Universidad de San Martín de Porces - Clínica Católica



DECLARACIÓN DEL COORDINADOR DEL ESTUDIO

El Coordinador del estudio declara que se le ha explicado al voluntario en forma detallada el propósito y la naturaleza de este estudio; a la vez soy testigo que posteriormente, a mi explicación, el co-investigador del estudio ha vuelto a explicar en detalle en que consiste el estudio, habiéndose resuelto todas las dudas y preguntas del participante voluntario. El participante ha tenido el tiempo necesario para consultar a las personas más cercanas a su entorno, para poder decir su participación.

Finalmente la persona ha aceptado participar como voluntario en este estudio.

Nombre del Coordinador del estudio

Firma del Coordinador del estudio y DNI

Fecha y Hora




Dr. Aníbal Vargas Guerra
Presidente
Comité Institucional de Ética en Investigación
de la Universidad de San Martín de Porres - Clínica Casadita