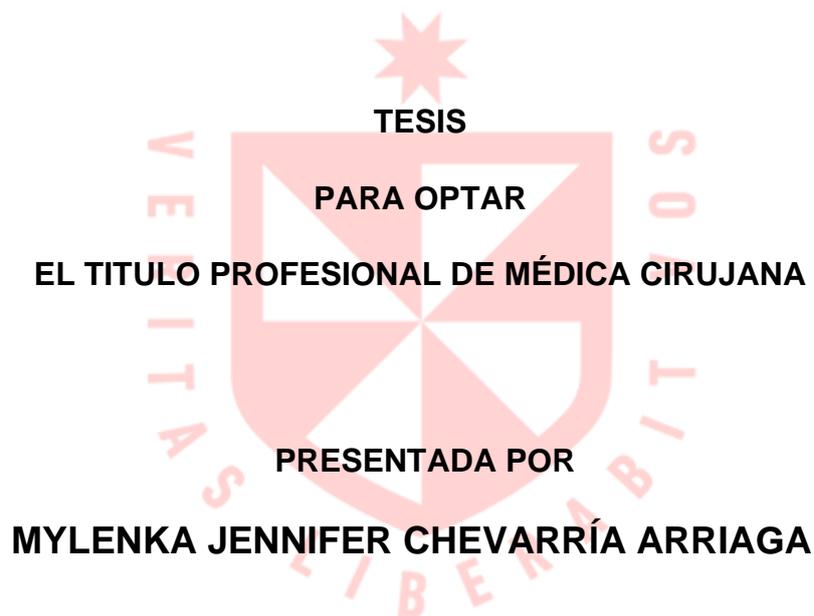


FACULTAD DE MEDICINA HUMANA

**ASOCIACIÓN ENTRE LOS POLIMORFISMOS A1166C DEL GEN
AGTR1, *2, *3 DEL GEN CYP2C9 Y LA HIPERTENSIÓN ARTERIAL
ESENCIAL EN RESIDENTES PERUANOS DE LIMA-PERÚ 2021**



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/>



USMP

UNIVERSIDAD DE
SAN MARTÍN DE PORRES

FACULTAD DE MEDICINA HUMANA

**ASOCIACIÓN ENTRE LOS POLIMORFISMOS A1166C DEL GEN AGTR1, *2,
*3 DEL GEN CYP2C9 Y LA HIPERTENSIÓN ARTERIAL ESENCIAL EN
RESIDENTES PERUANOS DE LIMA-PERÚ 2021**

TESIS

**PARA OPTAR EL TÍTULO PROFESIONAL DE
MÉDICA CIRUJANA**

PRESENTADA POR

MYLENKA JENNIFER CHEVARRÍA ARRIAGA

ASESOR

DR. ALBERTO ALCIBIADES SALAZAR GRANARA

**LIMA, PERÚ
2024**

JURADO:

PRESIDENTE: Dr. Ricardo Fujita

MIEMBRO: Dr. Moises Alexander Apolaya Segura

MIEMBRO: Dra. Beatriz Paulina Ayala Quintanilla

DEDICATORIA

A mis padres, sobrino y a Níkolás, quien no tiene remedio

AGRADECIMIENTOS

Al Centro de Investigación en Medicina Tradicional y Farmacología (CIMTFAR), al Dr. Salazar, Dra. Tacuna y Dr. Lens quienes me han brindado su apoyo y tiempo para la culminación y presentación de mi tesis.

INDICE

DEDICATORIA.....	iii
AGRADECIMIENTOS	iv
RESUMEN.....	vi
ABSTRACT	vii
TURNIT-I	viii
INTRODUCCIÓN.....	ix
CAPITULO I MATERIALES Y MÉTODOS	1
Diseño de Muestra	1
Técnicas estadísticas para el procesamiento de la información	4
Aspectos éticos.....	5
CAPITULO II I RESULTADOS	6
CAPITULO III DISCUSIÓN.....	10
CAPITULO IV CONCLUSIONES.....	14
CAPITULO V RECOMENDACIONES	15
CAPITULO VI FUENTES DE INFORMACIÓN	16
ANEXOS	23
Permiso de uso de base de datos.....	23
Aprobación del comité de ética del Ensayo de Farmacogenética Clínica de la HTA, código USMP E10012016004.....	24
Consentimiento informado del Ensayo de Farmacogenética Clínica de la HTA, código USMP E10012016004	25

RESUMEN

La hipertensión arterial (HTA) es un problema mundial cuya prevalencia se ve incrementada con el correr del tiempo. La HTA esencial es el tipo más común. El estudio de su componente poligénico va ganando importancia y ya hay más de mil loci a lo largo del genoma están asociados. El presente estudio busca determinar la asociación de los polimorfismos A1166C del gen AGTR1, *2, *3 del gen CYP2C9 con la HTA en población peruana. La investigación es un estudio caso-control de base de datos secundaria de donde se obtuvo 73 casos y 219 controles.

Los resultados relevaron que la frecuencia alélica *3 del polimorfismo del CYP2C9*3 fue mayor entre los casos, siendo 5.5% vs. 3.2%. Las combinaciones genotípicas *1/*3+*3/*3 CYP2C9*3+ AC+CC AGTR1 fueron mayores entre los hipertensos, pero sin mostrar diferencias significativas. No se halló asociación significativa entre los polimorfismos estudiados ni de forma individual ni como haplotipos. En conclusión, se deberían ampliar los estudios en cuanto a muestra, estudio de factores de riesgo (como hábitos nocivos, consumo excesivo de sal, actividad física, historia familiar) y cantidad de genes estudiados en conjunto. De esta manera, poder introducir la medicina de precisión al diagnóstico y tratamiento de la HTA.

Palabras clave: Hipertensión, CYP2C9, Receptor de Angiotensina Tipo 1, Polimorfismo Genético, Presión Arterial, Genotipo, Haplotipos

ABSTRACT

Hypertension (HTN) is a global problem and its prevalence is increasing over time. Essential HTN is the predominant subtype. The study of its polygenic component is becoming significant with over a thousand loci associated with hypertension throughout the genome. The present study aims to determine the association of the A1166C polymorphisms of the AGTR1, *2, *3 gene of the CYP2C9 gene with hypertension in the Peruvian population.

The research is a case-control study using a secondary database, from which 73 cases and 219 controls were obtained. The results revealed that the *3 allele frequency of the CYP 2C9*3 polymorphism was higher (5.5% vs. 3.2%) among the cases. The genotypic combinations *1/*3+*3*/*3 CYP2C9*3+ AC+CC AGTR1 were higher among hypertensive patients. Neither individual polymorphisms nor haplotypes studied were associated. In conclusion, future studies should be considered to have a larger sample, describe more risk factors such as harmful habits, excessive salt consumption, physical activity, and family history, and evaluate more related genes. This would shift the paradigm of hypertension diagnosis and treatment into precision medicine for the field.

Keywords: Hypertension, CYP2C9, Receptor Angiotensin Type 1, Polymorphism, Genetic, Arterial Pressure, Genotype, Haplotypes

TURNIT-I

NOMBRE DEL TRABAJO

ASOCIACIÓN ENTRE LOS POLIMORFISMOS A1166C DEL GEN AGTR1, *2, *3 DEL GEN CYP2C9 Y LA HIPERTENSIÓN AR

AUTOR

MYLENKA JENNIFER CHEVARRÍA ARRIAGA

RECUENTO DE PALABRAS

6783 Words

RECUENTO DE CARACTERES

39597 Characters

RECUENTO DE PÁGINAS

55 Pages

TAMAÑO DEL ARCHIVO

4.7MB

FECHA DE ENTREGA

Jun 11, 2024 1:07 PM GMT-5

FECHA DEL INFORME

Jun 11, 2024 1:09 PM GMT-5

● 7% de similitud general

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

- 7% Base de datos de Internet
- Base de datos de Crossref
- 1% 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



ASESOR: DR. SALAZAR GRANARA,
ALBERTO ALCIBIADES

DNI: 07488931

ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-1998-3176>

INTRODUCCIÓN

La hipertensión arterial (HTA) es una de las enfermedades que contribuye en gran medida a las estadísticas de muerte prematura a nivel mundial. Cerca de 1300 millones de adultos entre 30 – 79 años sufren de hipertensión arterial. (1) Esta afecta a uno de cada cuatro hombres y una de cada cinco mujeres, siendo que alrededor del 46% de los hipertensos desconocen su diagnóstico y menos de la mitad sigue un tratamiento. (1,2). En el Perú, se observa una tendencia al incremento de la prevalencia de la HTA, acorde a los estudios TORNASOL I y II (de 23.7% a 27.3%). (3) Adicionalmente cerca del 50% de personas desconocen su diagnóstico.(4)

La HTA es una enfermedad crónica por la elevación persistente de la presión arterial (PA) asociada a cambios funcionales y estructurales vasculares. (5) Etiológicamente, se puede dividir en hipertensión primaria (esencial) y secundaria. (6) Esta primera es el tipo más común de hipertensión (90-95% de los casos) y se caracteriza por ser un trastorno heterogéneo donde hay una carga genética poligénica y ambiental. (7,8)

La base genética de la hipertensión es obvia en sus formas monogénica, pero su rol poligénico se observa mejor por su rasgo de heredabilidad que varía entre el 25 % a 60% en población general. Se ha determinado el riesgo relativo de desarrollar hipertensión cuando se tenía como mínimo dos familiares de primera línea hipertensos, siendo este de 4.1 y 5 en hombres y mujeres, respectivamente. (9)

Actualmente se ha logrado identificar más de mil loci a lo largo del genoma asociados a la hipertensión arterial. (10) La interpretación genómica no puede ser aislada y se debe considerar que el conjunto de estos alelos de riesgo, así como las combinaciones entre sí, son las que influyen en el fenotipo final de la enfermedad (presencia o ausencia de HTA). Un ejemplo sería la presencia del alelo M235T del Angiotensinógeno y del alelo D de la enzima convertora de angiotensina (ECA).

Ambos alelos confieren un riesgo de 2 y 1.8 de sufrir un infarto agudo al miocardio (IMA), respectivamente; sin embargo, su asociación genera un riesgo

once veces mayor de IMA. (11) Los loci asociados, en conjunto, a la HTA explican aproximadamente el 5% de la varianza genética relacionada a la misma. (10)

La regulación de la presión arterial depende del gasto cardíaco y la resistencia vascular periférica. El gasto cardíaco es el resultado de la multiplicación del volumen de eyección y la frecuencia cardíaca. Por otra parte, la resistencia vascular periférica depende de los cambios tanto dinámicos como estructurales que suceden a nivel vascular. (5)

La resistencia vascular esta mediada por distintas moléculas que pueden generar vasodilatación (tales como el óxido nítrico, la bradiquinina, ácidos epoxyeicosatrienoicos (ETT), entre otros); mientras otras, vasoconstricción como la vasopresina, ácido 20-hidroeicosatetraenoico (20-HETE), entre otros. Estos factores en un individuo sano están en equilibrio, sin embargo, la alteración de este (disfunción endotelial) puede llevar a ser un factor predisponente para enfermedades como la hipertensión. (5)

La producción de ETT y 20-HETE es llevada a cabo por enzimas de la familia de citocromos P450 (CYP). Esta primera principalmente por las isoformas CYP2C Y CYP2J. (12). Los ETT son moléculas derivadas del ácido araquidónico, que al producirse en células endoteliales aumentan el calcio intracelular y activan la liberación de potasio por canales de K⁺ activados por calcio de gran conductancia. Esto genera la hiperpolarización de membrana de las células endoteliales y esta es transmitida a células del musculo liso vascular posiblemente por uniones comunicantes. (13)

Adicionalmente se ha observado la expresión de estos citocromos a nivel renal, donde tiene como efecto la dilatación de las arteriolas preglomerulares por el mismo mecanismo hiperpolarizante y, a nivel del túbulo proximal y el túbulo colector cortical, tiene un efecto natriurético por inhibir el transporte de sodio de las bombas sodio/potasio (Na⁺/K⁺). (14,15) Se ha observado que las enzimas codificadas de los alelos *2 y *3 del gen CYP2C9 presentan una cinética lenta (16,17), así se infiere que esto afectaría el equilibrio en la producción de vasodilatadores y el control de las bombas de Na⁺/K⁺ a nivel renal y por tanto contribuir a la HTA.

Adicionalmente, en el control de la presión arterial interviene el sistema renina-angiotensina-aldosterona cuyos efectos son sobre el Na⁺, la volemia, así como efectos vasculares. Estos efectos son mediados a través de la angiotensina II, cuyo efecto biológico varía respecto al receptor con el que se une. La activación del receptor de angiotensina tipo 1 (AGTR1) media acciones vasoconstrictoras sistémicas (principalmente en arteriolas), de disminución del flujo sanguíneo medular renal y aumenta la reabsorción de Na⁺ en el túbulo proximal y conducto colector cortical, aumento de la secreción de vasopresina y de aldosterona, así como alteración de la función cardíaca, en contraste, a la activación del receptor de angiotensina tipo 2, que ocasiona vasodilatación, natriuresis y acciones antiproliferativas. (5,7)

El gen AGTR1 codifica el receptor tipo 1 (7) y su polimorfismo A1166C cuya mutación se localiza en una región no codificante se podría asociar con la HTA, debido a un desequilibrio de acoplamiento con otra mutación o al modular el ARNm. Esto generaría una respuesta incrementada del receptor AGTR1 a la angiotensina II y por tanto explicaría su relación con la HTA. (18).

Actualmente no hay consenso sobre la asociación entre estos polimorfismos y la hipertensión. Según algunos estudios caso-control no se ha hallado diferencias significativas sobre la presencia de estos polimorfismos. (19,20,21) Mientras que otros estudios si muestran asociación entre ambas variables, en poblaciones indias, chinas, rusas y caucásicas. (18,22,23,24,25,26). Debido a la discrepancia de resultados, se ha sugerido el desarrollo de más estudios en distintas poblaciones.

Adicionalmente, los polimorfismos de los genes CYP2C9 y AGTR1 podrían ser de interés en cuanto al tratamiento de HTA. En el caso específico del citocromo CYP2C9 puesto que es responsable de la oxidación de fármacos, como irbesartán y losartán. Se podría afectar su biodisponibilidad en metabolizadores lento (personas con alelos *2 y *3 del gen CYP2C9) (27)

Mientras que polimorfismos del gen AGTR1 podría influir las respuestas hemodinámicas humorales y renales frente a fármacos como losartán, ocasionando un mayor efecto de los medicamentos sobre la presión arterial. (9,28)

Un estudio que analizó a participantes de tres generaciones del Framingham Heart Study observó que la predisposición familiar a la hipertensión era transgeneracional (de abuelo a nietos) aun tras el ajuste de factores de estilo de vida (actividad física e ingesta dietética de sodio) y edad de aparición temprana de la HTA en los padres. (29) Esto resalta que aún hay un importante componente genético de esta enfermedad que falta explorar, desde caracterizar su rasgo de heredabilidad, influencia de mutaciones genéticas a cambios epigenéticos.

El conocimiento de polimorfismo genéticos ya podría impactar en la labor médica del día a día. Muchos medicamentos son metabolizados por enzimas del citocromo P450. En el caso específico del CYP2C9, se encarga de metabolizar el 15% de los fármacos, tales como anticoagulantes, antiinflamatorios no esteroides, antihipertensivos e hipoglucemiantes. Actualmente, el conocimiento de la presencia del alelo *3 del gen CYP2C9, requiere ajuste de dosis para la warfarina y así mismo en la etiqueta del fabricante refiere un mayor tiempo para lograr el un INR adecuado. Aunque ya hay pruebas que permiten su identificación que pueden ser solicitadas por el mismo paciente incluso en Perú; sin embargo, no hay guía clínica que refrende su uso de forma rutinaria. (30)

El nuevo en el entendimiento de la fisiopatología de la HTA ofrece un nuevo desafío al buscar cambiar el paradigma de la prevención, diagnóstico y tratamiento de la misma, impulsando el avance de la medicina de precisión.

Por tanto, este estudio tiene por objetivo principal determinar la asociación entre los polimorfismos A1166C del gen AGTR1, *2, *3 del gen CYP2C9 y la hipertensión arterial esencial en residentes peruanos de Lima - Perú 2021. Secundariamente, se buscará determinar y comparar las características demográficas, antropométricas y clínicas entre los casos y controles. Finalmente, se tipificará la adherencia a medicamentos antihipertensivos y las reacciones adversas entre los hipertensos con los polimorfismos estudiados. La hipótesis de esta investigación es que si existe la asociación previamente planteada.

CAPITULO I MATERIALES Y MÉTODOS

El diseño de la investigación es un estudio observacional, analítico, casos y controles, retrospectivo y de fuente secundaria.

Es un estudio observacional, ya que no se manipuló las variables estudiadas. Es analítico, porque se buscó hallar la asociación entre los polimorfismos A1165C AGTR1, *2, *3 CYP2C9 y la hipertensión arterial esencial. Es de tipo casos y controles – donde se mantuvo una relación de 1 a 3-, para lograr una mejor potencia de asociación entre las variables estudiadas. Es retrospectivo y de fuentes secundaria puesto que la existencia de los datos precede a la realización del estudio y estos se tomaron 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), código USMP E10012016004».

Este último fue un estudio que busco determinar la asociación de la HTA, los fenotipos clínicos y la respuesta a fármacos antihipertensivos con las mutaciones de los genes implicados en el sistema renina-angiotensina-aldosterona y el sistema citocromo P450 en población brasileña y peruana. Utilizó muestreo por conveniencia donde se captó a participantes mayores de 18 años en campañas gratuitas de salud.

Diseño de Muestra

Población de estudio

Todo participante reclutado y registrado en la base de datos del Ensayo de Farmacogenética Clínica de la HTA, código USMP E10012016004

Criterios de elegibilidad

Para los casos

Inclusión

- Personas mayores de 18 años a menores de 65 años
- Diagnóstico de HTA esencial, esta fue definida en el estudio base por un antecedente y así como en revisión médica donde se diagnosticó siguiendo los criterios de Octava Reunión del Comité Nacional de la Asociación Médica Americana (Eighth Joint National Committee- JNC8).
- Ser peruano

Exclusión

- Diagnóstico de HTA secundaria
- Diagnóstico de cualquier otra enfermedad crónicas y/o que reciban algún tipo de medicación pueda alterar la presión arterial, excepto por el diagnóstico de dislipidemia y diabetes mellitus
- Consumo de algún tipo de medicación que pueda alterar la presión arterial, que no sea por el diagnóstico de HTA
- Situación de embarazo

Para los controles

Inclusión

- Personas mayores de 18 años a menores de 65 años
- Sin diagnóstico de hipertensión
- Ser peruano

Exclusión

- Diagnóstico de cualquier otra enfermedad crónicas y/o que reciban algún tipo de medicación pueda alterar la presión arterial, excepto por el diagnóstico de dislipidemia y diabetes mellitus
- Consumo de algún tipo de medicación que pueda alterar la presión arterial
- Situación de embarazo

Muestra

Para el cálculo del tamaño de la muestra mediante el método de Fleiss y se consideraron los siguientes parámetros:

- Coeficiente de confiabilidad para $\alpha = 0.05$

- Coeficiente de confiabilidad para $\beta = 0.20$
- Proporción de casos expuestos al factor de riesgo: proporción de hipertensos portadores del polimorfismo AGTR1 A1166C (p_1)= 0.02 (31)
- Proporción de controles expuestos al factor de riesgo: proporción de participantes sin hipertensión portadores del polimorfismo AGTR1 A1166C (p_2)= 0.11
- Número de controles por caso (c) = 3
- Odds ratio a detectar = 5.13

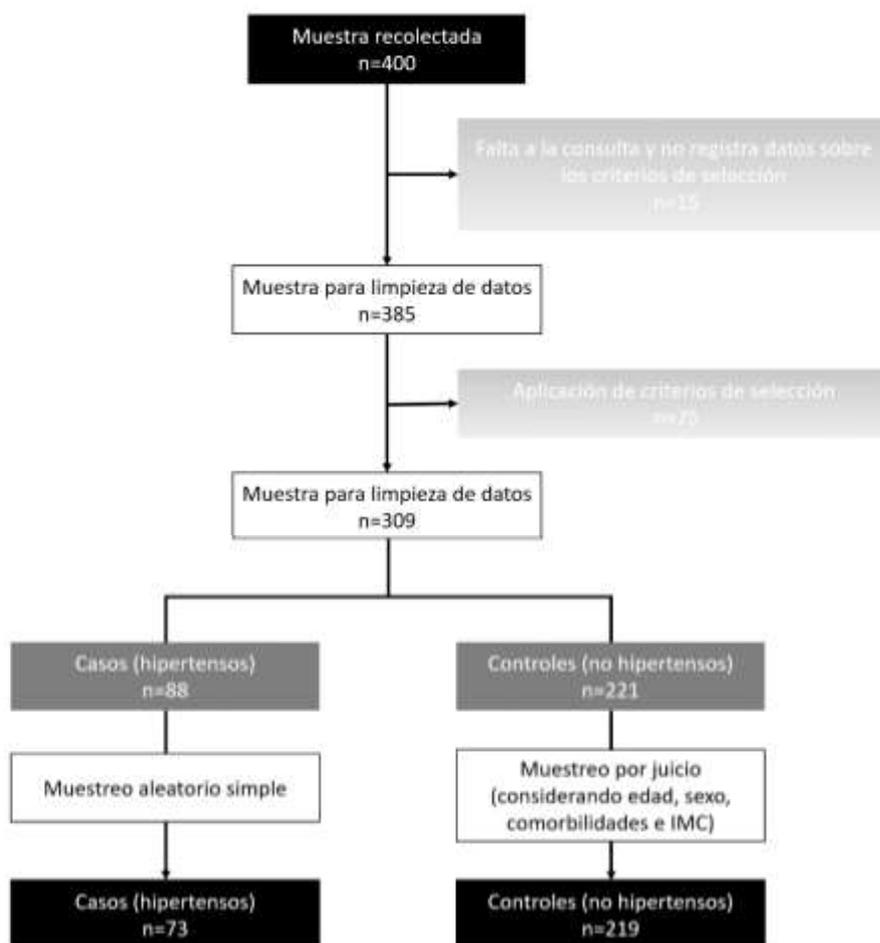
Se obtuvo como resultado que los casos serían 73 y los controles, 219, como tamaño muestral mínimo.

Para la selección de la muestra se utilizó un muestreo aleatorio simple para la selección de casos, y por conveniencia para la selección de controles.

En primer lugar, se recogió toda la base de datos de 400 personas y se eliminó a los participantes que no registraron correctamente sus datos o faltaron a la consulta, quedando así para el estudio 385 participantes.

En segundo lugar, se aplicarán los criterios de elegibilidad y se ordenará entre los que sí tienen hipertensión y los que no la tienen. Se obtuvo un total de 88 participantes que cumplían criterios para los casos y 221 aptos para ser controles. Por un muestreo aleatorio se seleccionó 73 casos y por juicio se seleccionó 219 controles. (Figura 1)

Figura N°1: Diagrama de flujo para la obtención de la muestra



Técnicas estadísticas para el procesamiento de la información

Se cotejó el registro de la base de datos de 400 participantes para determinar la veracidad de datos.

El procesamiento estadístico se realizó con el paquete estadístico SPSS® versión 25.

El análisis univariado se expresó mediante porcentaje, mediana, rango, según la naturaleza de la variable. Para el análisis bivariado, se usó la prueba Chi cuadrado, Prueba T de Student y Prueba de Mann -Whitney. Por último, para el análisis multivariado se utilizó la prueba Odds Ratios para determinar fuerza de asociación con intervalo de confianza del 95%. En todas las pruebas se consideró $p < 0.05$.

Adicionalmente se evaluó a los genotipos de las variantes genéticas estudiadas con el equilibrio de Hardy Weinberg.

Aspectos éticos

La investigación fue aprobada por el Comité de Ética de USMP.

Puesto que fue un estudio de fuente secundaria no utilizó consentimiento informado, sin embargo, para el uso de la base de datos secundaria del proyecto E1001216004 «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)», se contó con la autorización del jefe del Centro de Investigación de Medicina Tradicional y Farmacología (CIMTFAR). (ANEXO 1)

El estudio base fue aprobado por el Junta de Revisión Institucional (IRB); Comité de Ética Independiente (CEI); Agencia Reguladora Competente en América Latina (ANEXO 2,3)

Respecto a la información brindada por los sujetos, se encuentra almacenada de forma segura en el Centro de Investigación de Medicina Tradicional y Farmacología, donde solo se le permite acceso a la misma a personal afiliado al centro de investigación.

CAPITULO II I RESULTADOS

En el estudio participaron 73 pacientes hipertensos y 219 controles. En la Tabla 1, donde se presentan las características clínico-laboratoriales, se observaron diferencias significativas entre la edad, índice de masa corporal (IMC), índice de cintura cadera (ICC), presión arterial sistólica (PAS), diastólica (PAD) y media (PAM) de los pacientes hipertensos y los no hipertensos ($p < 0.001$). Otras características analizadas no mostraron diferencias, tales como sexo, frecuencia cardiaca (FC) y colesterol total. Se observó que el 40.3% de los casos fueron recién diagnosticados con hipertensión a partir de su participación en el estudio base y por tanto estos no toman alguna medicación.

Tabla 1. Características clínico-laboratoriales de los participantes

Características	Hipertensos n (%)	No hipertensos n (%)	Valor p
Edad (años)*	53 (42)	37 (46)	<0.001
Sexo			0.786
Hombre	35 (47.9%)	101 (46.1%)	
Mujer	38 (52.1%)	118 (53.9%)	
IMC*	30 (37.61)	26.24 (28.33)	<0.001
ICC*	0.98 (0.54)	0.91 (0.76)	<0.001
PAS*	140 (70)	110 (54)	<0.001
PAD*	90 (63)	71 (36)	<0.001
PAM*	106.6 (65.33)	85 (36.67)	<0.001
FC*	69 (67)	69 (49)	0.172
Colesterol total	186.50 (181.1)	179 (890)	0.364
Uso de medicación			
No	5 (6.9%)		
Si	38 (52.8%)		
Reciente diagnóstico	29 (40.3%)		

DM2: Diabetes Mellitus 2. IMC: Índice de masa corporal, ICC: Índice cintura cadera, PAS: Presión arterial sistólica, PAD: Presión arterial diastólica, CT: Colesterol total.

* Prueba de Mann -Whitney

La tabla 2 resume las diferencias entre el uso de medicamentos, tipo de tratamiento adherencia al mismo, y presencia de reacciones adversas respecto los fenotipos analizados. No se hallaron diferencias significativas entre las variables analizadas. Sin embargo, el 69.2% de los participantes con genotipo AC+CC del gen AGTR1 A1166C utilizan terapia combinada y el 16.7% de los mismos presentaron alguna reacción adversa a medicamentos (RAM). Respecto a todos los genotipos evaluados se observó que una mayoría no es adherente a la medicación.

Tabla 2 Tipo de terapia, adherencia al tratamiento y reacciones adversas entre las variantes *CYP2C9*2*, **3* y *AGTR1*

Características	Genotipo <i>CYP2C9*2</i>			Genotipo <i>CYP2C9*3</i>			Genotipo <i>AGTR1</i>		
	<i>*1/*1</i>	<i>(*1/*2+*2/*2)</i>	P	<i>*1/*1</i>	<i>(*1/*3+*3/*3)</i>	p	AA	(AC+CC)	P
Tipo de terapia									
Monoterapia	12 (34.3%)	2 (66.7%)	0.542	13 (36.1%)	1 (50%)	1	10 (41.7%)	4 (30.8%)	0.724
Terapia combinada^a	23 (65.7%)	1 (33.3%)		23 (63.9%)	1 (50%)		14 (58.3%)	9 (69.2%)	
RAM									
Sí	8 (36.4%)	1 (100%)	0.391	9 (40.9%)	0 (0%)	1	7 (43.8%)	1 (16.7%)	0.351
No	14 (63.6%)	0 (0%)		13 (59.1%)	1 (100%)		9 (56.3%)	5 (83.3%)	
Adherencia a medicamentos^b									
Sí	4 (11.4)	0 (0%)	1	4 (11.1%)	0 (0%)	1	3 (12%)	1 (8.3%)	1
No	31 (88.6)	3 (100%)		32 (88.9%)	2 (100%)		22 (88%)	11 (91.7%)	

RAM: Reacción adversa a medicamentos

^a De 2 a más medicamentos

^b De acuerdo con la prueba de Morinsky-Green-Levine

El polimorfismo del gen *AGTR1* ($p=0.14$) cumple con el equilibrio de Hardy Weinberg tanto entre los controles como los casos, sin embargo, los otros dos polimorfismos no lo cumplen en ningún caso (*CYP2C9*2* $p=0.001$ y *CYP2C9*3* $p=0.009$ para los casos y *CYP2C9*2* $p=0.003$ y *CYP2C9*3* $p=0.003$ para controles). La distribución de las características de los polimorfismos estudiados corresponde a la tabla 3. No se observó diferencias con respecto a las variaciones genóticas entre los hipertensos y no hipertensos. El genotipo **1/*3+*3/*3* del gen *CYP2C9* fue mayores los casos (5.5% vs. 3.7%). Por otra parte, el genotipo **1/*1* y AA de los genes *CYP2C9*2* Y *AGTR1* A1166C es mayor entre los controles que el hallado entre los hipertensos, siendo 5% vs. 4.1% y 49.5% vs. 40.3%, respectivamente. No se halló una diferencia significativa entre los alelos evaluados de los polimorfismos. El alelo **3* del polimorfismo del gen *AGTR1* fue encontrado en un 5.5%.

Tabla 3. Características genóticas, fenotípicas y por alelos de los participantes

Características	Hipertensos	No hipertensos	P	OR (IC95%)
Genotipo <i>CYP2C9*2</i>			1*	
CC (<i>*1/*1</i>)	70 (95.9%)	207 (95%)		
CT (<i>*1/*2</i>)	3 (4.1%)	10 (4.6%)		
TT (<i>*2/*2</i>)	0 (0%)	1 (0.5%)		
Alelos <i>CYP2C9*2</i>			0.772*	1.34 (0.37-4.84)
C	143 (97.9%)	424 (97.2%)		

T	3 (2.1%)	12 (2.8%)		
Genotipo CYP2C9*2			1*	1.24 (0.33-4.57)
(*1/*2+*2/*2)	3 (4.1%)	11 (5%)		
*1/*1	70 (95.9%)	207 (95%)		
Genotipo CYP2C9*3			0.392*	
AA	69 (94.5%)	210 (96.3%)		
CA	0 (0%)	2 (0.9%)		
CC	4 (5.5%)	6 (2.8%)		
Alelos CYP2C9*3			0.214	0.57(0.23-1.39)
A	138 (94.5%)	422 (96.8%)		
C	8 (5.5%)	14 (3.2%)		
Genotipo CYP2C9*3			0.504*	0.65 (0.19-2.25)
(*1/*3+*3/*3)	4 (5.5%)	8 (3.7%)		
*1/*1	69 (94.5%)	210 (96.3%)		
Genotipo AGTR1			0.328*	
AA	43 (59.7%)	110 (50.5%)		
AC	22 (30.6%)	87 (39.9%)		
CC	7 (9.7%)	21 (9.6%)		
Alelos AGTR1			0.29	1.26 (0.82-1.93)
A	108 (75%)	307 (70.4%)		
C	36 (25%)	129 (29.6%)		
Genotipo AGTR1			0.172	1.45 (0.84-2.5)
(AC+CC)	29 (40.3%)	108 (49.5%)		
AA	43 (59.7%)	110 (50.5%)		

En el análisis realizado por haplotipos, se encontró mayor proporción de hipertensos con haplotipo *1/*1+AA de los genes CYP2C9*2+AGTR1 y CYP2C9*3+AGTR1 (66.7% vs. 52.5% y 62.6% vs. 52.6%). Para el haplotipo *1/*1+AA del gen CYP2C9*3+AGTR1 se reportó el doble de casos (4.4% frente a 2.2%). No se halló el haplotipo (*1/*2+*2/*2) + (*1/*3+*3/*3) de los genes CYP2C9*2+CYP2C9*3. Adicionalmente no se halló un OR de valor significativo entre los evaluados, aun en el análisis ajustado.

Tabla 4. Comparación de los haplotipos CYP2C9*2, *3 Y AGTR1 entre los casos y controles

Características	Hipertensos	No hipertensos	P	OR (IC 95%)	P	OR ajustado (IC 95%) *
Haplotipos CYP2C9*2+AGTR1						
*1/*1 + AA	30 (66.7)	72 (52.5)		-		
*1/*1 + (AC+CC)	15 (33.3)	59 (42.8)	0.114	0.61 (0.3-1.2)	0.27	0.67 (0.33-1.35)
(*1/*2+*2/*2) + AA	0 (0)	4 (2.9)	0.99	0.7 (0.62-0.8)	0.99	0.00(0.00)
(*1/*2+*2/*2) + (AC+CC)	0 (0)	3 (2.2)	0.967	0.7 (0.6-0.8)	0.45	2.12 (0.29-15.25)
Haplotipos CYP2C9*3+AGTR1						
*1/*1 + AA	28 (62.2)	72 (52.6)		-		
*1/*1 + (AC+CC)	13 (28.9)	60 (43.8)	0.15	0.5 (0.2-1.1)	0.46	0.77 (0.38-1.53)
(*1/*3+*3/*3) + AA	2 (4.4)	3 (2.2)	0.78	1.71 (0.27-10.8)	0.696	1.484 (0.20-10.71)
(*1/*3+*3/*3) + (AC+CC)	2 (4.4)	2 (1.5)	0.78	2.5(0.3-19.1)	0.434	0.384 (0.03-4.22)
Haplotipos CYP2C9*2+ CYP2C9*3						
*1/*1 + *1/*1	41 (89.1)	125 (91.2)	R			

*1/*1 + (*1/*3+*3/*3)	4 (8.7)	5 (3.6)	0.51	2.4 (0.6-9.5)	0.833	1.16(0.27-4.91)
(*1/*2+*2/*2) + *1/*1	1 (2.2)	7 (5.1)	0.76	0.4 (0.05-3.6)	0.914	0.92(0.2-4.18)
(*1/*2+*2/*2) + (*1/*3+*3/*3)	0 (0)	0 (0)	-	-	-	--

R -categoría de referencia para OR

*Ajustado a edad, IMC e ICC

CAPITULO III DISCUSIÓN

La HTA es una enfermedad prevalente a nivel mundial y lo es más en países de menores ingresos, como el nuestro. (1) Además, la identificación deficiente de casos, el pobre control que existe tras el diagnóstico y la falta de adherencia, agrava esta problemática. La identificación de factores de riesgo no convencionales, así como la mejorar el tratamiento antihipertensivo son de interés para la comunidad médica.

Se encontró que el 40.3% de los hipertensos fueron diagnosticados gracias a su participación en el estudio base. Lo que se condice con estadísticas globales sobre el pobre diagnóstico de la HTA, así como las de nuestro territorio (46% y 50%, respectivamente). (2,3)

El presente estudio es el primero que analiza la asociación de los polimorfismos AGTR1 A1166C en conjunto con los polimorfismos *2 y *3 del gen CYP2C9 con la presencia de la HTA esencial en residentes peruanos. No se reportó asociación en relación con las variables estudiadas.

Los efectos de la terapia antihipertensiva se pueden ver afectada por variantes genéticas que puedan alterar el metabolismo de los fármacos, así como altera la respuesta biológica al mismo. (9,27,28) Se ha señalado, en población asiática, que existe un efecto reductor de la acción del losartán a causa de la mutación y *3 del gen CYP2C9 (32) Por otro parte, se ha reportado mejores efectos antihipertensivos de los fármacos (irbesartán) entre pacientes hipertensos con el polimorfismo AGTR1 A1166C (27).

No se demostró diferencias significativas de la adherencia a la terapia antihipertensiva, la presencia de RAM y el tipo de terapia entre los hipertensos que presentaban las variantes mutadas. Estos resultados pueden tener causa en que la potencia para este análisis fue baja y además se hubieron aspectos adicionales no evaluados sobre la adherencia a la terapia, tales como nivel educativo, polifarmacia, características demográficas, entre otros. (33)

En el estudio se analizó el equilibrio de Hardy-Weinberg donde el único polimorfismo que lo cumplió fue el AGTR1 A1166C.

Esto ha podido ser producto de las características de la población analizada. La población estudiada es peruana donde se refiere que el porcentaje del alelo mutado es bajo para los polimorfismos *2 y *3 del gen CYP2C9 (2% y 1% respectivamente), (34,35) mientras que es más prevalente el alelo mutado del polimorfismo AGTR1 A1166C (26%). (36) Por lo tanto implicaría que la muestra al ser pequeña no alcanza para detectar estas variantes genéticas de baja prevalencia. Adicionalmente, hay que considerar que no hubo verificación de antecedentes del genotipo familiar para conocer si la muestra sigue las leyes de la herencia mendeliana y los participantes tienen una misma ascendencia (excluye migración). (37)

Las frecuencias alélicas del CYP2C9 *2 y *3 fueron 4% y 25% entre hipertensos. Además, se observó que el genotipo wild-type fue el más frecuente entre hipertensos y no hipertensos para ambas variantes (5.9% y 4.5% respectivamente). No se observó diferencias significativas ni asociaciones entre alelos o genotipos con la HTA. Similar a lo descrito Dreisbach, quien no halló asociación de ambas variantes con la HTA en una población afro-americana y latina. (38) En contraste, un estudio en China si halló asociación con la variante CYP2C9*3 entre mujeres (OR = 0.27, IC 95% = 0.118–0.651, $p < 0.005$), pero no de la del CYP2C9*2 debido a que no se registró entre los participantes. (25)

Por otro lado, la frecuencia alélica del AGTR1 fueron 25% entre hipertensos. La frecuencia del genotipo AA de esta variante fue de 59.7% y del genotipo CC, 9.7%. Tampoco se observó diferencias significativas ni asociaciones entre alelos o genotipos con la HTA. En consistencia con nuestros datos, no se halló asociación en población argentina, española (OR = 0.98, IC 95% = 0.49–1.97, $p < 0.969$ para el genotipo AC ;OR = 1.12; IC 95% = 0.73–1.69 $p < 0.611$, para el genotipo CC). (21 31) Paradójico a resultados en poblaciones rusas, chinas e indias, entre quienes si se halló asociación (18,23,24).

Hay controversia en cuanto a las variantes evaluadas, esto debido a: 1) la realización en distintas poblaciones y subpoblaciones; 2) ausencia de un estándar sobre el diagnóstico de la hipertensión; 3) ausencia de homogeneidad en cuanto a los criterios de selección; 4) tamaño de muestra reducido; 5)

aleatoriedad de la muestra de casos (presencia o ausencia); 6) control de variables confusoras (presencia o ausencia).

Sobre los haplotipos analizados, se observó mayor frecuencia del haplotipo CYP2C9*3 y AGTR1 (4.4% v.s.1.5%) en hipertensos. Sin embargo, no se halló diferencias significativas ni asociaciones aun realizando un ajuste por edad e IMC. Esto pudo deberse a la multicausalidad de la HTA respecto a la gran cantidad de variantes involucradas y no evaluadas en el presente estudio.

La producción de los EETs también está a cargo de citocromos no estudiados en el presente estudio tales como CYP2J2, CYP2C19 y CYP2C8. (13) Se ha estudiado el rol de metabolizador lento de algunas variantes del CYP2C19, CYP2C8 (39,40), y por lo tanto explorar su asociación con la HTA en poblaciones que tengan más prevalencia de estos polimorfismos. La variante genética AGTR1 A1166C está en el cromosoma 3q21-25 identificado en la región no codificante del 3' (UTR 3'), donde aparentemente no debería ejercer algún cambio en la expresión del gen. (41)

Sin embargo, se sugiere que la asociación con la HTA se pueda deberse a un desequilibrio de acoplamiento con otra mutación del gen en una región codificante (como serían los polimorfismos rs5182,rs5183, rs12721226 y rs12721225), y que así altere la sensibilidad de la angiotensina II en los receptores mutados. (22, 26, 41,42) Otros estudios sugieren que esta influencia se debe a que modula la estabilidad del ARNm (afectando su procesamiento, vida media, sitio de unión). (22,43,44) Se ha estudiado que el ARNm155 se encarga de la modulación de la expresión de AGTR1. Es decir, en presencia del alelo A, el ARNm se une a su objetivo causando represión transcripcional manteniendo unos niveles normales del receptor. Sin embargo, este ARNm no puede unirse a la UTR 3' induciendo niveles elevados de AGTR1. (45)

Las limitaciones del presente estudio fueron: 1) La falta de potencia para la evaluación de los polimorfismos del gen *CYP2C9*; 2) Ausencia de evaluación de otros factores de riesgo de la HTA (consumo de alcohol y tabaco, actividad física y consumo de sal); 3) evaluación centrada en únicamente tres polimorfismos, motivo por el que no se controló la influencia de otros genes; 4) alteración de valores en la PA debido a pacientes en tratamiento antihipertensivo, 5)

heterogeneidad entre los casos y controles, que a pesar de ser seleccionados por juicio, se observó una diferencia sustancial en cuanto a la edad e IMC, esto debido a que en el estudio base participó una mayor cantidad de población joven. Se intentó superar esta diferencia mediante el análisis multivariado para evitar el sesgo. Por la naturaleza del presente estudio estos factores no se controlaron en su totalidad, afectando posiblemente los resultados obtenidos.

CAPITULO IV CONCLUSIONES

No hubo asociación significativa entre los haplotipos conformados por los polimorfismos CYP2C9*2, CYP29*3 y AGTR1 con HTA entre los residentes peruanos, Lima-Perú.

Tampoco se halló una diferencia significativa en la frecuencia de los genotipos y alelos de los polimorfismos estudiados.

CAPITULO V RECOMENDACIONES

Se evidencia que los estudios encontrados en la literatura contrastan tanto en resultados como métodos, y no es improbable considerar que aún estos polimorfismos puedan tener la probabilidad de encontrarse asociados con la HTA. Por lo que fijar objetivos como ampliar las muestras, definir bien las poblaciones en estudio, controlar la mayor cantidad factores de riesgo (hábitos nocivos, consumo excesivo de sal, actividad física, historia familiar) y plantear criterios de selección y diagnóstico de HTA similares ayudaría a poder comparar fidedignamente los resultados encontrados.

También sería importante considerar el estudio de subpoblaciones peruanas y extranjeras propiamente dichas, como según su ascendencia o incluso según hábitos particulares (alto consumo de sal o grasas).

Dada la naturaleza poligénica de la fisiopatología de la HTA, evaluar de forma conjunta más mutaciones ayudarían a aproximar el grado de influencia individual o sinergias entre las mutaciones. Siendo posible poder introducir la medicina de precisión al diagnóstico y tratamiento de la HTA.

CAPITULO VI FUENTES DE INFORMACIÓN

1. Organización Mundial de la salud. Hipertensión [Internet]. OMS, cop. 2023. [citado 3 de abril 2024]. Disponible en: <https://www.who.int/es/news-room/fact-sheets/detail/hypertension>
2. Organización Mundial de la Salud. Hypertension [Internet]. OMS cop. 2021 [citado 5 abril 2024]. Disponible en: <https://www.who.int/news-room/fact-sheets/detail/hypertension>.
3. Vega L Agustí R, Ruiz E, et. al. La Hipertensión Arterial en el Perú según el estudio TORNASOL II. Rev peru cardiol. [Internet] 2011 [citado 20 marzo 2024]; 37 (1): 19-27. Disponible en: <https://pesquisa.bvsalud.org/portal/resource/pt/lil-661372>
4. Ruiz-Alejos A, Carrillo-Larco R, Bernabé-Ortiz A. Prevalencia e Incidencia de Hipertensión Arterial en Perú: Revisión Sistemática y Metaanálisis. Rev Peru Med Exp Salud Publica. [Internet] 2021 [citado 3 de abril 2024].;38(4):521-29. Disponible en: <http://www.scielo.org.pe/pdf/rins/v38n4/1726-4642-rins-38-04-521.pdf>
5. Ruiz E. Hipertensión Arterial. Perú, Lima-Perú; Unigraph; 2017. 124 p
6. Pérez M, León J, Dueñas A, Navarro D, de la Noval R, del Pozo H, et al. Guía cubana de diagnóstico, evaluación y tratamiento de la hipertensión arterial*. Rev Cuba Med. [Internet] 2017 [citado 21 de marzo 2024]; 56(4): 242-321. Disponible en: <http://scielo.sld.cu/pdf/med/v56n4/med01417.pdf>
7. Oparil S, Acelajado M, Bakris G, Berlowitz D, Cífková R, Dominiczak A, et al. Hypertension. Nat Rev Dis Primer. [Internet] 2018 [citado 18 de marzo 2024]; 4: 18014. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC6477925/>
8. Gorostidi M, Santamaría R, Oliveras A, Segura J. Hipertensión Arterial Esencial [Internet]. Nefrología al día. 2020 [citado 16 marzo 2024]. Disponible en: <https://www.nefrologiaaldia.org/es-articulo-hipertension-arterial-esencial-302>
9. Manosroi W, Williams G. Genetics of Human Primary Hypertension: Focus on Hormonal Mechanisms. Endocr Rev. [Internet] 2019 [citado 18 de

- 10.marzo 2024]; 40(3): 825-56. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC6936319/>
- 11.Cabrera C, Ng FL, Nicholls H, Gupta A, Barnes M, Munroe P, et.al. Over 1000 genetic loci influencing blood pressure with multiple systems and tissues implicated. *Hum Mol Genet.* [Internet] 2019 [citado 3 de abril 2024];28(R2):R151-61. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC6872427/>
- 12.Quiroga M. Hipertensión arterial: aspectos genéticos. *An. Fac. med.* [Internet]. 2010 [citado 10 abril 2024]; 71(4): 231-235. Disponible en: http://www.scielo.org.pe/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S1025-55832010000400004&lng=es.
- 13.Xu X, Zhang X, Wang D. The roles of CYP450 epoxygenases and metabolites, epoxyeicosatrienoic acids, in cardiovascular and malignant diseases. *Adv Drug Deliv Rev.* [Internet] 2011 [citado 25 de marzo 2024]; 63(8): 597-609. Disponible en: <https://www.sciencedirect.com/science/article/abs/pii/S0169409X11000548?via%3Dihub>
- 14.Imig JD. Epoxyeicosanoids in hypertension. *Physiol Res.* . [Internet] 2019 [citado 26 abril 2024]; 68(5):695-704. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC6941753/>
- 15.Capdevila J, Wang W. Role of cytochrome P450 epoxygenase in regulating renal membrane transport and hypertension. *Curr Opin Nephrol Hypertens.* . [Internet] 2013 [citado 25 de marzo 2024]; 22(2):163-9. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3893099/>
- 16.Fan F, Muroya Y, Roman RJ. Cytochrome P450 eicosanoids in hypertension and renal disease. *Curr Opin Nephrol Hypertens.* [Internet] 2015 [citado 25 de marzo 2024];24(1):37-46. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4260681>
- 17.SNPedia. rs1799853. [Internet]. SNPedia. 2020. [citado 28 de abril 2024]. Disponible en: <https://www.snpedia.com/index.php/Rs1799853>
- 18.SNPedia. rs1057910. [Internet]. SNPedia. 2020. [citado 28 de abril 2024]. Disponible en: <https://www.snpedia.com/index.php/Rs1057910>
- 19.Parchwani D, Patel D, Rawtani J, Yadav D. Analysis of Association of Angiotensin II Type 1 Receptor Gene A1166C Gene Polymorphism with

- Essential Hypertension. *Indian J Clin Biochem*. [Internet]. 2018. [citado 21 de marzo 2024]; 33(1): 53-60. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC5766463/#CR30>
20. Chen K, Xiao P, Li G, Wang C, Yang C. Distributive characteristics of the CYP2C9 and AGTR1 genetic polymorphisms in Han Chinese hypertensive patients: a retrospective study. *BMC Cardiovasc Disord*. . [Internet]. 2021 [citado 21 de marzo 2024];21:73. Disponible en: <https://bmccardiovascdisord.biomedcentral.com/articles/10.1186/s12872-021-01895-w>
21. Fava C, Ricci M, Melander O, Minuz P. Hypertension, cardiovascular risk and polymorphisms in genes controlling the cytochrome P450 pathway of arachidonic acid: A sex-specific relation? *Prostaglandins Other Lipid Mediat*. [Internet]. 2012. [citado 21 de marzo 2024]; 98(3-4) :75-85. Disponible en: <https://sci-hub.se/10.1016/j.prostaglandins.2011.11.007>
22. Giner V, Pascual JM, Portolés O, Marín P, Lozano JV, Armengod ME, et al. Renin-angiotensin system genetic polymorphisms and essential hypertension in the Spanish population. *Med Clin (Barc)*. [Internet]. 2001. [citado 21 de marzo 2024]; 117(14): 525-9. Disponible en: [https://sci-hub.se/10.1016/s0025-7753\(01\)72167-7](https://sci-hub.se/10.1016/s0025-7753(01)72167-7)
23. Mottl A, Shoham D, North K. Angiotensin II type 1 receptor polymorphisms and susceptibility to hypertension: A HuGE review. *Genet Med Off J Am Coll Med Genet*. [Internet]. 2008. [citado 21 de marzo 2024]; 10(8): 560-74. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4993203/>
24. Chandra S, Narang R, Sreenivas V, Bhatia J, Saluja D, Srivastava K. Association of Angiotensin II Type 1 Receptor (A1166C) Gene Polymorphism and Its Increased Expression in Essential Hypertension: A Case-Control Study. *PLoS ONE*. [Internet]. 2014. [citado 21 de marzo 2024]; 9(7):e101502. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4081645/>
25. Mulerova T, Uchasova E, Ogarkov M, Barbarash O. Genetic forms and pathophysiology of essential arterial hypertension in minor indigenous peoples of Russia. *BMC Cardiovasc Disord*. [Internet]. 2020. [citado 21 de marzo 2024]; 20(1): 169. Disponible en:

- <https://bmccardiovascdisord.biomedcentral.com/articles/10.1186/s12872-020-01464-7>
26. Yu B-n, Luo C-H, Wang D, Wang A, Li Z, Zhang W, et al. CYP2C9 allele variants in Chinese hypertension patients and healthy controls. *Clin Chim Acta*. [Internet]. 2004. [citado 21 de marzo 2024]; 348(1-2): 57-61. Disponible en: <https://sci-hub.se/https://doi.org/10.1016/j.cccn.2004.04.028>
 27. van Geel PP, Pinto YM, Voors AA, Buikema H, Oosterga M, Crijns HJ, van Gilst WH. Angiotensin II type 1 receptor A1166C gene polymorphism is associated with an increased response to angiotensin II in human arteries. *Hypertension*. . [Internet]. 2000. [citado 21 de marzo 2024]; 35(3):717-21. Disponible en: <https://sci-hub.se/10.1161/01.HYP.35.3.717>
 28. Pedreros-Rosales C, Jalil R, Lagos M, Solari S. Efecto de las variantes de CYP2C9 sobre la dosis de losartán en hipertensos chilenos. *Rev méd Chile*. [Internet]. 2019. [citado 21 de marzo 2024]; 147(12): 1527-34. Disponible en: https://www.scielo.cl/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0034-98872019001201527
 29. AGTR1: Clinical annotations. En: Whirl-Carrillo E, McDonagh J, Hebert L, Gong K, Sangkuhl C, Thorn R, et. al. "Pharmacogenomics knowledge for personalized medicine" *Clinical Pharmacology & Therapeutics*. [Internet]. PharmGKB 2012. [citado 15 de abril 2024]. Oct;92(4):414-7. Disponible en: <https://www.pharmgkb.org/clinicalAnnotation/1447960623>
 30. Niiranen T, McCabe E, Larson MG, Henglin M, Lakdawala N, Vasani R, et. al. Risk for hypertension crosses generations in the community: a multi-generational cohort study. *Eur Heart J*. [Internet]. 2019. [citado 30 de marzo 2024]; Aug 1;38(29):2300-2308. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC6075041/>
 31. Annotation of FDA Label for warfarin and CYP2C9, PROC, PROS1, VKORC1. En: Whirl-Carrillo E, McDonagh J, Hebert L, Gong K, Sangkuhl C, Thorn R, et. al. "Pharmacogenomics knowledge for personalized medicine" *Clinical Pharmacology & Therapeutics*. [Internet]. PharmGKB 2012. [citado 15 de abril 2024]; 92(4):414-7. Disponible en:

32. <https://www.pharmgkb.org/labelAnnotation/PA166104776>
33. Lapierre A, Arce M, Lopez J, Ciuffo G. Angiotensin II type 1 receptor A1166C GENE polymorphism and essential hypertension in San Luis. *Biocell* [Internet]. 2006 [citado 25 Abril 2024]; 30(3): 447-455. Disponible en: http://www.scielo.org.ar/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0327-95452006000300005&lng=es
34. Liu Y, Kong X, Jiang Y, Zhao M, Gao P, Cong X, Cao Y, Ma L. Association of AGTR1 A1166C and CYP2C9*3 Gene Polymorphisms with the Antihypertensive Effect of Valsartan. *Int J Hypertens.* [Internet]. 2022 [citado 25 Abril 2024]; 2022:7677252. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC8957473/>
35. Mendis S, Salas M. Adherence to long-term therapies : evidence for action [Internet] OMS cop. 2003 [citado 26 abril 2024]. 194 p. Disponible en: <https://iris.who.int/bitstream/handle/10665/42682/9241545992.pdf?sequence=1&isAllowed=y>
36. E!Ensembl. rs1799853 [Internet] 2024 [citado 26 abril 2024] Disponible en: http://www.ensembl.org/Homo_sapiens/Variation/Population?db=core;r=10:94980796-94981796;v=rs1057910;vdb=variation;vf=654372789
37. E!Ensembl. rs1057910 [Internet] 2024 [citado 26 abril 2024] Disponible en: http://www.ensembl.org/Homo_sapiens/Variation/Population?db=core;r=10:94941790-94942790;v=rs1799853;vdb=variation;vf=654397538#population_freq_A MR
38. E!Ensembl. rs5186. [Internet] 2024 [citado 26 abril 2024] Disponible en: http://www.ensembl.org/Homo_sapiens/Variation/Population?db=core;r=3:148741701148742701;v=rs5186;vdb=variation;vf=183253997
39. Xu J, Turner A, Little J, Bleecker E, Meyers D. Positive results in association studies are associated with departure from Hardy-Weinberg equilibrium: hint for genotyping error? *Hum Genet.* [Internet] 2002 [citado 26 abril 2024]; 111(6):573-4. Disponible en: <https://sci-hub.se/https://doi.org/10.1007/s00439-002-0819-y>

40. Dreisbach A, Japa S, Sigel A, Parenti M, Hess A, Srinouanprachanh S, et. al. The prevalence of CYP2C8, 2C9, 2J2, and soluble epoxide hydrolase polymorphisms in African Americans with hypertension. *Am J Hypertens*. [Internet] 2005 [citado 26 abril 2024]; 18(10):1276-81. Disponible en: <https://academic.oup.com/ajh/article/18/10/1276/148780?login=false>
41. SNPedia. CYP2C19. [Internet]. SNPedia. 2013. [citado 28 de abril 2024]. Disponible en: <https://www.snpedia.com/index.php/CYP2C19>
42. Morante S. Análisis genético y funcional de polimorfismos de CYP2C8 en muestras de población colombiana: Implicaciones en la respuesta a paclitaxel en cáncer de pulmón. [tesis de doctorado] Colombia: Universidad Nacional de Colombia. [Internet]. 2014. [citado 28 de abril 2024]; 137 p Disponible en: <https://repositorio.unal.edu.co/handle/unal/49498>
43. OMIM. Angiotensin II Receptor. [Internet]. 2014. [citado 28 de abril 2024]; Disponible en: <https://omim.org/entry/106165?search=AGTR1&highlight=agtr1#description>
44. Favela R. Evaluación de Polimorfismos Genéticos Asociados a Hipertensión Arterial. [tesis de maestría] México: Universidad Autónoma de Nuevo León. [Internet]. 2010 [citado 28 de abril 2024]; 106 p Disponible en: <http://eprints.uanl.mx/2116/1/1080059966.pdf>
45. Mishra A, Srivastava A, Kumar S, Mittal T, Garg N, Agarwal SK, et. al. Role of angiotensin II type I (AT1 A1166C) receptor polymorphism in susceptibility of left ventricular dysfunction. *Indian Heart J*. [Internet]. 2015 [citado 26 de abril 2024]; 67(3):214-21. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4495590/>
46. Braliou G, Grigoriadou A, Kontou P, Bagos P. The role of genetic polymorphisms of the Renin-Angiotensin System in renal diseases: A meta-analysis. *Comput Struct Biotechnol J*. [Internet]. 2014. [citado 26 de abril 2024]; 10(16):1-7. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4151998/#bb0010>
47. Sethupathy P, Borel C, Gagnebin M, Grant G, Deutsch S, Elton T, et. al. Human microRNA-155 on chromosome 21 differentially interacts with its polymorphic target in the AGTR1 3' untranslated region: a mechanism for

functional single-nucleotide polymorphisms related to phenotypes. *Am J Hum Genet.* . [Internet]. 2007. [citado 26 de abril 2024]; 81(2):405-13. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC1950808/>

ANEXOS

Permiso de uso de base de datos



La Molina, 11 de abril 2021

Dr. Alberto Aciabides Salazar Granara
Centro de Investigación de Medicina Tradicional y Farmacología
Facultad de Medicina Humana de la Universidad de San Martín de Porres
Investigador principal y Coordinador del Estudio E10012.19004

«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)».

ASUNTO: AUTORIZACIÓN DE BASE DE DATOS

Yo, Mylenka Jennifer Chevarría Arriaga, identificada con DNI 71467208; y yo, Estefany Lidia Lilulla Morales, identificada con DNI 76680967 estudiantes de medicina de noveno ciclo de la Universidad de San Martín de Porres (FMH-USMP), nos dirigimos ante Ud., con el debido respeto para saludarlo cordialmente y pedirle que debido a que estamos desarrollando el protocolo de tesis con título «ASOCIACIÓN DE LOS POLIMORFISMOS A1186C DEL GEN AGTR1, *2 Y *3 DEL GEN CYP2A9 CON LA HIPERTENSIÓN ESENCIAL EN RESIDENTES DE LIMA – PERÚ 2021» para aprobar el curso y posteriormente sustentar la tesis, un estudio que usará fuente secundaria para la recolección de datos por tal motivo, solicitamos su autorización para usar la base de datos en referencia, dado que es un estudio que forma parte de la investigación principal del cual usted es el investigador principal.

Sin otro particular,

Atentamente,

Mylenka Jennifer Chevarría
Arriaga
Tesisista
DNI N° 71467208

Estefany Lidia Lilulla
Morales
Tesisista
DNI N° 76680967

visto bueno: V.º B.º

Dr. Alberto Aciabides Salazar Granara
Investigador principal (DNI 48471), Profesor Investigador
Doctor en Medicina, Magister en Ciencias Exactas, Medicina Farmacología
Centro de Investigación de Medicina Tradicional y Farmacología - CIMEF
Instituto de Investigación, Facultad de Medicina Humana, Universidad San Martín de Porres
Av. El Corregidor N° 1001, La Molina, Lima - Perú. Telef. celular: 988-5300 Anexo 104 / 105
Tel. Dirección: 371-8381, 365-0483 / 365-0485 / 365-04787
E-mail: alberto.aciabi@gmail.com, aciabi@usmp.pe
http://www.medicina.usmp.edu.pe/investigacion/med_tradicional/

Facultad de Medicina Humana
Alameda del Corregidor N° 1517 Urb. Los Sirios
III Etapa - La Molina
Tel. 365-2300 / 365-2574 / 365 - 3640
365-0483 / 365-0485 / 365-04787
medicina@usmp.pe
www.medicina.usmp.edu.pe

Aprobación del comité de ética del Ensayo de Farmacogenética Clínica de la HTA, código USMP E10012016004



La Molina, 05 de julio de 2016

Oficio No. 744 - 2016 - CIEI-USMP-CCM

Señor Doctor:
Alberto Salazar Granara
Centro de Investigación de Medicina Tradicional
Presente.-

Ref.: Proyecto de Investigación Titulado "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 4*11) y CYP4F2 (enzima citocromo oxidasa isoforma 4F2)".

De mi consideración:

Es grato expresarle mi cordial saludo y a la vez informarle que en cumplimiento de las buenas prácticas clínicas y la legislación peruana vigente en materia de investigación científica en el campo de la salud, el Comité de mi presidencia, en la sesión del 04 de julio evaluó y aprobó los siguientes documentos:

- Proyecto de Investigación "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 4*11) y CYP4F2 (enzima citocromo oxidasa isoforma 4F2)"
- Anexo 1 – Ficha AD-HOC N° 0000 FECHA 00 / 00 / 0000
- Anexo 2: Consentimiento Informado
- Anexo 3: Text Morisky-Green-Levine
- Anexo 4: Perysve Questionnaire
- Anexo 5 (Protocolo de Extracción de ADN de Muestras de Sangre)
- Anexo 6 (Ampliación por PRC)
- Anexo 7 (Protocolo de CSGE9)

Es cuanto informo a usted para su conocimiento y fines que correspondan.

Atentamente,


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

Consentimiento informado del Ensayo de Farmacogenética Clínica de la HTA, código USMP E10012016004

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. Argador Vargas Guerra
Presidente
Comité Institucional de Ética en Investigación
de la Universidad de San Martín de Porres - Clínica Casapuer

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
Comité Institucional de Investigación
de la Universidad de San Martín de Porres - Clínica Caidán



(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 que frecuencia, o en que 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


Dr. Almidor Vargas Guerra
Presidente
Comité Institucional de Ética en Investigación
de la Universidad "San Martín de Porres" - Oficina Calles 1001

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. Amador Vargas Guerra
Presidente
Comité Institucional de Ética en Investigación
de la Universidad * Sur Huancayo * Clínica Cayash



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 - Lima, Perú

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 DE SAN MARTÍN DE PORRES
Dr. Aníbal Vargas Guerra
Presidente
Comité Institucional de Ética e Investigación

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. Aníbal Vargas Guerra
Presidente
Comité Editorial de Etica e Investigación
de la Universidad de San Martín de Porres - Lima, Perú

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 camillo, 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
Centro de Investigación de Medicina Tradicional y Farmacología
Instituto de Investigación de la Facultad de Medicina Humana
Universidad de San Martín


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. Aníbal Vargas Guerra
Presidente

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



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

Av. San Martín 1101 - Lima, Perú



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?

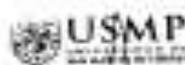
Participar en el estudio puede ser inconveniente para su vida diaria, por la dedicación y el compromiso que amerita el estudio.

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.



Dr. Amador Vargas Guerra
Presidente

Comité Institucional de Ética en Investigación

Av. Universidad 1001 y La Grana, Lima - Perú



¿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



investigadores, e indicarles que destruyan su información clínica personal. De lo contrario, 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.

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.


Dr. Aníbal Vargas Guerra
Presidente
Comité Institucional de Ciencia e Investigación
del Centro de Investigación de Medicina Tradicional y Farmacología - 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 Institucional de Ética e Investigación

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) 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: aaivardoy@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
Presidente
Comité Nacional de Ética en Investigación
de la Universidad de San Martín de Porres - Lima, Perú



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: etica_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 de Ética en Investigación
de la Universidad de San Martín de Porres, Clínica Católica

Lima. Contacto: + 51 1 3652300 Anexo 151. Correo electrónico: biojah@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 3388. 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:

 **USMP**
UNIVERSIDAD NACIONAL DEL SURESTE DEL PERÚ

Dr. Aníbal Vargas García
Presidente
Comité Institucional de Ética en Investigación
de la Universidad del Sur Este del Perú - CITEP


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: 3652300 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: 3652300 Anexo 151. Después de horario de oficina 01(511)983153407 correo electrónico: asalazarg@usmp.pe, alberto.salazar@gmail.com



8 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

