



UNIVERSIDAD NACIONAL AUTONOMA DE MEXICO

FACULTAD DE MEDICINA

DIVISION DE ESTUDIOS DE POSTGRADO

CENTRO MEDICO NACIONAL "20 DE NOVIEMBRE"

**INSTITUTO DE SEGURIDAD Y SERVICIOS SOCIALES DE LOS
TRABAJADORES DEL ESTADO**

**"Prevalencia y Asociación del Polimorfismo M235T
AGT con Hipertensión Arterial Sistémica esencial"**

TESIS: 396.2010

**QUE PARA OBTENER EL TITULO DE MEDICO ESPECIALISTA EN
CARDIOLOGIA**

P R E S E N T A:

DR. CESAR ANUAR DELAHANTY DELGADO

DIRECTOR DE TESIS

DR. RAMON M CORAL VÁZQUEZ

CIUDAD DE MEXICO AÑO 2011



Universidad Nacional
Autónoma de México



UNAM – Dirección General de Bibliotecas
Tesis Digitales
Restricciones de uso

DERECHOS RESERVADOS ©
PROHIBIDA SU REPRODUCCIÓN TOTAL O PARCIAL

Todo el material contenido en esta tesis esta protegido por la Ley Federal del Derecho de Autor (LFDA) de los Estados Unidos Mexicanos (México).

El uso de imágenes, fragmentos de videos, y demás material que sea objeto de protección de los derechos de autor, será exclusivamente para fines educativos e informativos y deberá citar la fuente donde la obtuvo mencionando el autor o autores. Cualquier uso distinto como el lucro, reproducción, edición o modificación, será perseguido y sancionado por el respectivo titular de los Derechos de Autor.

Dra. Aura Argentina Erazo Valle Solis
Subdirectora de Enseñanza e Investigación
Centro Médico Nacional "20 de Noviembre" ISSSTE

Dr. Enrique Gómez y Álvarez
Profesor titular del curso de Cardiología
Centro Médico Nacional "20 de Noviembre" ISSSTE

Dr. Ramón M. Coral Vázquez
Tutor de Tesis

Dr César Anuar Delahanty Delgado
Médico Residente de la Especialidad de Cardiología
Centro Médico Nacional "20 de Noviembre" ISSSTE

México, D.F., junio de 2011

INDICE

CONTENIDO	No. Pag.
ANTECEDENTES	6
JUSTIFICACION	9
PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA	10
HIPOTESIS	11
OBJETIVOS	12
MATERIAL Y METODOS	13
RESULTADOS	19
DISCUSION	21
CONCLUSIONES	23
I. BIBLIOGRAFIA	26
.ANEXOS	31

AGRADECIMIENTOS

A Dios,

Por darme vida y salud para emprender cada jornada de mi vida.

A mi madre, Amalia.

Sin ella nada de esto habría sido remotamente posible. No existen las palabras para agradecer su apoyo, su paciencia, dedicación y sobre todo su amor.

A mi abuela María de Jesús (Guille)

Con el ejemplo de fortaleza, de integridad, de empeño, sabiduría y actitud ante la adversidad, ha hecho posible cada etapa de mi vida.

A mi tío Ramón

Padre, maestro y amigo. Quien ha sido parte fundamental de cada proyecto en mi vida, siempre con su apoyo incondicional y gran amor de padre.

A mi maestro Dr Enrique Gómez Álvarez

Por sus enseñanzas académicas y de vida.

Al Dr Jose Luis Aceves

Por su orientación y valiosa ayuda en este proyecto

A Lula

Por su amor, por su apoyo incondicional, por estar siempre a mi lado en las buenas y malas

"Tal es el destino que quiere mi voluntad."

F.Nietzche

Prevalencia y Asociación del Polimorfismo M235T AGT con Hipertensión Arterial Sistémica esencial

ANTECEDENTES.

La hipertensión arterial esencial (HAS) es una enfermedad común, la cual afecta aproximadamente a 50 millones de personas solamente en los Estados Unidos de América y en nuestro país y se informa una incidencia del 30%. Con base en las estadísticas de 23 países¹ se proyecta que más de 24 millones de personas morirán por causas asociadas a esta enfermedad en los próximos diez años²

El tratamiento actual de la Hipertensión arterial sistémica, está enfocado a la terapia farmacológica antihipertensiva, la cual se aplica de acuerdo a diversos consensos de USA o Europa que basan sus lineamientos de tratamiento en estudios que contemplaron grandes poblaciones con predisposiciones altamente contrastantes y a menudo desconocidas. Además que en estos estudios la respuesta individual de cada paciente a una determinada terapia no es fácilmente predecible, como resultado de ello, el manejo tradicional de la hipertensión ha consistido en un “ensayo y error”, donde el control adecuado de la presión arterial permanece sub-óptimo (aproximadamente el 27% en EUA), propiciando el uso de polifarmacia prácticamente como norma³.

A la luz de los recientes avances en el proyecto de genoma humano,⁴ ha aumentado el entusiasmo en la aplicación de los determinantes genéticos a la respuesta de los fármacos, lo cual ha derivado en regímenes farmacológicos mas “personalizados” de acuerdo a variaciones étnicas y demográficas de cada paciente⁵

La Hipertensión Arterial Sistémica esencial es un trastorno altamente heterogéneo, que apunta a una etiología multifactorial y a anomalías poligénicas⁶. En el ser humano se ha identificado diversas mutaciones de genes que codifican importantes sistemas de control de la presión arterial, pero no está claro todavía su papel exacto en la patogenia de la HAS⁷. En este sentido, la expresión genética del paciente podría influir en enzimas metabolizadoras de fármacos, que podrían afectar la eficacia y los efectos secundarios de los agentes antihipertensivos.

Algunos estudios epidemiológicos sugieren que las variaciones genéticas, incluidas aquellas para angiotensinógeno, renina, enzima convertidora de la angiotensina, y receptor de angiotensina tipo 1, y la sintasa de aldosterona, aumentan el riesgo de HAS, aunque la influencia de estos polimorfismos ha mostrado resultados contrastantes en diversas poblaciones⁸⁻¹². Este escenario refleja el impacto variable del contexto genético de las poblaciones y su interacción con factores ambientales, los cuales, a su vez, pueden modular el contexto molecular. Estudios recientes han mostrado que una relación “desfavorable” entre genotipo y fenotipo puede indicar una asociación insignificante con HAS; sin embargo, la concurrencia de esta relación desfavorable con diversos factores socioculturales (Alcoholismo, tabaquismo y obesidad) pueden aumentar el riesgo de desarrollar HAS¹³⁻¹⁸.

La importancia del sistema renina-angiotensina para el mantenimiento de la homeostasis cardiovascular normal está bien establecida¹⁹. La explicación a esto estriba en que el sistema renina-angiotensina tiene un papel fundamental en la

fisiología vascular; La renina, una enzima producida en el riñón, actúa sobre el angiotensinógeno, una alfa-2 globulina producida por el hígado, formando la ANGIOTENSINA I. La enzima convertidora de Angiotensina, contenida en el pulmón, actúa sobre la angiotensina I en el plasma convirtiéndola en ANGIOTENSINA II, un potente vasoconstrictor. La angiotensina II produce contracción del músculo liso vascular arteriolar y renal, dando lugar a retención de sal y agua en el riñón y aumento de la presión arterial ²⁰. Por otra parte, aproximadamente el 30% a 40% de la variabilidad de la población de la presión arterial está determinada genéticamente²¹

En este sentido, el gen del angiotensinógeno (AGT) se ha asociado frecuentemente con HASe, considerándose en la actualidad como candidato etiológico lógico en pacientes con esta enfermedad⁶.

El gen humano para el AGT ha sido localizado en el la región cromosómica 1q 42 a 43, comprende cinco exones y cuatro intrones que abarcan 13 KB⁶. Aunque se han identificado diversos polimorfismos en del gen *AGT*, dos de ellos han centrado la atención de los estudios recientes: M235T y T174M, ambos en el exón 2²². Se ha sugerido que el polimorfismo de los individuos con un p.M235T (T c.704C>) en el gen del AGT en el estado homocigoto TT, aumentar los niveles de angiotensinógeno en plasma y el correspondiente aumento en el riesgo de la hipertensión arterial²³. Por otra parte, algunos estudios de casos y controles en población asiática, caucásica y africana han concluido que el alelo de treonina (T235) de M235T y el de metionina (M174) de T174M están asociados con una elevación en el riesgo de padecer HAS^{12,14}. El alelo T de un polimorfismo, el cual codifica treonina en vez de metionina

en la posición 235 (M235T) está asociado con elevación en la concentración de AGT⁶. En población afroamericana de brasil esta asociación ha sido poco estudiada y la asociación informada es baja debido al bajo número de sujetos incluidos en el estudio²⁴ . .

JUSTIFICACION

El polimorfismo M235AGT se ha asociado importantemente con Hipertensión arterial sistémica en asiáticos, caucásicos y africanos^{26,27,28}, sin embargo, en población latinoamericana esta asociación no ha sido estudiada. Recientemente el Dr. Coral y colaboradores (En revisión para publicación) encontraron una prevalencia diferente de este polimorfismo en población mestiza mexicana por lo que existe la posibilidad que su asociación con HAsE sea diferente a pesar de que la prevalencia de esta enfermedad es similar a lo informado en países asiáticos y europeos. Por esto consideramos importante determinar la prevalencia de este polimorfismo en pacientes mexicanos con HAsE y establecer su asociación con la enfermedad. Considerando que los resultados de este estudio sirvan como base para estudios subsecuentes en los cuales se podrían modificar las estrategias de prevención y tratamiento.

PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA

Hasta el momento, no se ha dilucidado la causa precisa de la HT esencial. Se ha postulado que en esta patología intervienen factores genéticos predisponentes, por lo que se ha asociado a diferentes mutaciones o polimorfismos en diferentes genes. En México, nuestras poblaciones tienen un acervo genético distinto determinado por el mestizaje, por tal motivo nos planteamos las siguientes preguntas de investigación:

1. ¿Cuál es la prevalencia del polimorfismo M235AGT en pacientes mestizos mexicanos con Hipertensión Arterial Sistémica esencial atendidos en el servicio de cardiología del CMN 20 de Noviembre?
2. ¿Cuál es la asociación del polimorfismo M235AGT con la Hipertensión Arterial Sistémica esencial en pacientes mestizos mexicanos atendidos en el servicio de Cardiología del CMN 20 de Noviembre?

HIPOTESIS

- La prevalencia del polimorfismo M235T AGT es por lo menos de 23/100 mayor en pacientes mestizos mexicanos con Hipertensión Arterial Sistémica esencial atendidos en el servicio de Cardiología del CMN 20 de Noviembre comparados con pacientes no hipertensos.
- El polimorfismo M235T AGT tiene una asociación del 0.70 con Hipertensión Arterial Sistémica esencial en pacientes mestizos mexicanos atendidos en el servicio de Cardiología del CMN 20 de Noviembre.

OBJETIVO GENERAL

- Determinar la prevalencia del polimorfismo M235T AGT y su asociación con Hipertensión Arterial Sistémica esencial en pacientes mestizos mexicanos atendidos en el servicio de Cardiología del CMN 20 de Noviembre

POBLACION

Este estudio se llevará a cabo con muestras de ADN de Pacientes con y sin diagnóstico de hipertensión arterial sistémica atendidos en el servicio de Cardiología del CMN 20 de Noviembre. Los individuos serán de de origen étnico Mestizo-Mexicano, dado por al menos tres generaciones de la familia nacidos en México²⁹

Criterios de inclusión de sujetos con HT esencial:

1. Que acepten participar en el estudio y firmen la carta de consentimiento informado.
2. Sujetos adultos con diagnóstico de HT esencial.
3. Que sean de origen étnico mestizo-Mexicano.

Criterios de exclusión de sujetos con HT esencial:

1. Sujetos con diagnóstico de HT secundaria (e.g. insuficiencia renal crónica, insuficiencia cardíaca crónica, enfermedad coronaria, angina de pecho, coartación de la aorta, antecedentes de infarto al miocardio, HT pulmonar, evento cardiovascular, patologías endócrinas, etc.).

Criterios de eliminación de sujetos con HT esencial:

1. Deseen abandonar el estudio.

Criterios de inclusión de sujetos control:

1. Que acepten participar en el estudio y firmen la carta de consentimiento informado.
2. Sujetos adultos clínicamente sanos.
3. Que sean de origen étnico mestizo-Mexicano.

Criterios de exclusión de sujetos control:

1. Fumadores.
2. Obesidad mórbida.
3. Sin antecedentes de diabetes mellitus y dislipidemias.

Criterios de eliminación de sujetos control:

1. Sujetos que durante el interrogatorio o exploración física se detecte alguna enfermedad o trastorno fisiológico o metabólico que pudiera condicionar HT.
2. Deseen abandonar el estudio.

Diseño del estudio

Se trata de un estudio descriptivo, transversal y comparativo. Tanto a los sujetos control como a los sujetos con HT esencial, se les aplicará una historia clínica completa y se evaluará el riesgo cardiovascular (anexo 1). Se les solicitará que firmen una carta de consentimiento informado (anexo 2 y 3). Se procederá a la toma única de una muestra de 5 ml de sangre de una vena periférica, para la posterior extracción del ADN de los leucocitos de sangre periférica.

El diagnóstico de de HT se llevará a cabo siguiendo los lineamientos descritos previamente (Tabla 1) (Rosas y cols., 2004):

TABLA I. VALORES DE REFERENCIA PARA LA PRESION ARTERIAL E HIPERTENSION

CATEGORIA	PRESIÓN SISTÓLICA	PRESIÓN DIASTÓLICA
Nivel óptimo mm Hg	< 120 mm Hg	< 80
Normal 84 mm Hg	120 a 129 mm Hg	80 a
Normal alta 89 mm Hg	130 a 139 mm Hg	85 a

HIPERTENSION

Estadio I mm Hg	140-159 mm Hg	90-99
Estadio II más mm Hg	160 o más mm Hg	100 o

VARIABLES

Independiente

- Polimorfismo M205T AGT: Variación del gen que codifica el Angiotensinógeno (AGT) localizado en el 1q 42 a 43 que comprende cinco exones y cuatro intrones que abarca 13 KB.
- Hipertensión Arterial Sistémica esencial: Elevación crónica de la presión arterial sistólica y/o diastólica (>120 mmHg y > de 90 mmHg respectivamente). El diagnóstico se realiza con la elevación de 2 o más mediciones consecutivas en días distintos y en ausencia de patología en otros órganos que pudieran afectar esta elevación.
- Mestizo mexicano: Persona nacida en México con ancestros familiares de tercera generación nacidos también en México.

Dependiente

- Prevalencia de polimorfismo: Proporción de individuos de un grupo o una población que presentan una característica o evento determinado en un momento o en un período determinado.
- Asociación de Polimorfismo con HAsE: Magnitud con la que dos fenómenos o factores se relacionan, en este caso entre la presencia del polimorfismo con la Hipertensión Arterial Sistémica.
- Principio de Hardy Weinberg: Establece que la composición genética de una población permanece en equilibrio mientras no actúe la selección natural ni ningún otro factor y no se produzca ninguna mutación. Este principio se utiliza en estudios de asociación genética para asegurar que no existe sesgo en la selección de la población de estudio, fortaleciendo las conjeturas basadas en los resultados del estudio, puesto que la población incluida en el estudio se encuentra en equilibrio.

Covariables:

- Edad: Tiempo transcurrido desde el nacimiento de un individuo.
- Peso: Masa del cuerpo medida en kilogramos.
- Talla: Longitud del cuerpo medida en centímetros o metros
- Índice de Masa Corporal (IMC): Medida de asociación entre el peso y la talla de un individuo. $IMC = \text{Peso} / \text{Talla}^2$
- Tratamiento antihipertensivo: Aplicación de fármacos dirigidos al control de la elevación de la presión arterial.

- Dislipidemia: Condición patológica caracterizada por la alteración del metabolismo de los lípidos que se caracteriza por la elevación de proteínas de alta densidad (HDL), baja densidad (LDL), colesterol y triglicéridos.
- Tabaquismo: Numero de cigarros consumidos por día.
- Angiotensinogeno: Es una alfa-2-globulina formada por 453 residuos de aminoácidos, con participación fundamental en el sistema Renina-Angiotensina- Aldosterona. Es codificado por el gen AGT localizado en el 1q 42 a 43.

MATERIAL Y METODO

Después de ser autorizado por el Comité de Investigación y Ética a los pacientes que cumplieron los criterios de selección se les explicó en detalle el estudio y se les invitó a participar en el mismo, firmando carta de consentimiento informado.

De acuerdo al diagnóstico de Hipertensión Arterial Sistémica se dividieron en 2 grupos:

- Casos: Pacientes con Hipertensión Arterial Sistémica.
- Control: Pacientes sin Hipertensión Arterial Sistémica.

Posteriormente se extrajo una muestra de sangre periférica (10 ml) mediante punción en alguno de los siguientes vasos localizados en miembros torácicos (Vena cefálica o Basílica) con aguja hipodérmica calibre 32G. La muestra sanguínea se depositó en tubo de vidrio seco, se etiqueto con los datos personales del paciente (Nombre, número de expediente y fecha de obtención) y se mantuvo en refrigeración a 4° C.

Determinación del Polimorfismo

El DNA se purificó de acuerdo al método descrito por Kempter y Grossbadern (1992) las referencias están por números. La determinación del polimorfismo se realizó con PCR en tiempo real por prueba de discriminación alélica TaqMan (AB) con 20 ng de DNA, 2.5 µl de mezcla Maestra Universal TaqMan(AB)(2X), 0.25 µl primers y probes (10X) y agua para un volumen final de 5 µl, incluyendo un control apropiado. Se utilizó un sistema de detección de secuencias ABI Prism 7900HT (Applied Biosystems, Foster City, CA, USA) en las siguientes condiciones: 50°C por 2 min, 95°C por 10 min, and 40 ciclos de amplificación (95°C por 15 s and 62°C por 1 min). Para cada ciclo, el software determina la señal fluorescente desde el VIC o FAM-lavado (Applied Biosystems, Foster City, CA, USA). La discriminación alélica se realizará utilizando un primer específico.

ANALISIS ESTADISTICO

Utilizamos el programa estadístico SPSS 19.0 para Windows. Para el análisis descriptivo utilizamos medidas de tendencia central y de dispersión. Para el análisis inferencial utilizaremos prueba t de student para variables continuas. Calculamos el Odd Ratio (OR) mediante tablas de 2x2 y chi². La distribución del polimorfismo se evaluó mediante el principio de equilibrio de Hardy Weinberg. Consideramos significancia estadística con $p < 0.05$.

RESULTADOS

Incluimos 78 pacientes. Solo la edad mostró diferencias significativas entre los grupos de estudio. Las variables demográficas y factores de riesgo para enfermedad cardiovascular no mostraron diferencias significativas. *Tabla 1* Igualmente el análisis de asociación no mostró una relación significativa entre los grupos, excepto para la edad ($p < 0.001$). *Tabla 2*

La prueba de Hardy Weinberg mostró equilibrio genético en ambos grupos (Casos 0.95 y controles 0.97) y el análisis de asociación no mostró relación entre las variedades del polimorfismo M235T AGT (Homo y heterocigoto). *Tabla 3*

El riesgo (OR) de padecer Hipertensión Arterial Sistémica en pacientes con el polimorfismo M235T AGT homocigoto fue de 1.9 ($p < 0.30$; IC⁹⁵ 0.54-7.1), heterocigoto de 1 ($p < 0.1$; IC⁹⁵ 0.31-3.5) y común de 1.2 ($p < 0.62$; IC⁹⁵ 0.43-3,71).

La prevalencia del polimorfismo M235T AGT fue similar en pacientes con y sin hipertensión arterial sistémica esencial, predominando el estado heterocigoto.

Tabla 4

Tabla 1 Variables demográficas y Factores de Riesgo Cardiovascular.

	Casos	Control	p
Edad (años)	62±10	53±1	0.001
Sexo			
Masculino (n)	21	28	0.18
Femenino (n)	17	11	0.13
Dislipidemia (n)	20	18	0.20
Tabaquismo (n)	15	18	0.35
Peso (kg)	75±8	76±7	0.93
Talla (cm)	164±7	163±7	0.46
Indice de Masa Corporal	27±3	27±2	0.92

Tabla 2 Análisis de asociación de las variables demográficas y Factores de Riesgo Cardiovascular con Hipertensión Arterial Sistémica.

	R	p
Edad	0.41	0.001
Sexo	0.17	0.13
Peso	0.03	0.78
Talla	0.04	0.71
Indice de Masa Corporal	0.01	0.89
Dislipidemia	0.16	0.14

Tabaquismo	0.06	0.56
Polimorfismo M235T AGT	0.09	0.43

Tabla 3 Análisis del polimorfismo M235T AGT (Homo y Heterocigoto).

Polimorfismo	Casos (N= 41)	Controles (N= 37)	valor P
<i>Frecuencias genotípicas</i>			
G/G	14 (0.34)	8 (0.22)	0.30054
A/A	8 (0.20)	9 (0.24)	0.30054
G/A	19 (0.46)	20 (0.54)	0.261
<i>Frecuencias alélicas</i>			
G	47	36	
A	35	38	0.27859

DISCUSION

A la luz de los recientes avances en el proyecto de genoma humano,⁴ ha aumentado el entusiasmo en la identificación múltiples determinantes genéticos. La Hipertensión Arterial Sistémica no ha sido la excepción, considerándola actualmente, como un trastorno altamente heterogéneo, en el que las anormalidades genéticas apuntan como causa etiológica. En este estudio exploramos al polimorfismo M235T AGT como posible factor relacionado con esta enfermedad cardiovascular.

Está bien establecido que el sistema renina-angiotensina-aldosterona tiene un papel fundamental en la fisiología vascular.⁶ La renina, una enzima producida en el riñón, actúa sobre el angiotensinógeno formando la ANGIOTENSINA I. La enzima convertidora de Angiotensina, contenida en el pulmón, actúa sobre la angiotensina I en el plasma convirtiéndola en ANGIOTENSINA II, un potente vasoconstrictor.⁷ La angiotensina II produce contracción del músculo liso vascular arteriolar y renal, dando lugar a retención de sal y agua en el riñón y aumento de la presión arterial.

Algunos estudios epidemiológicos sugieren que las variaciones genéticas, incluidas aquellas para angiotensinógeno, renina, enzima convertidora de la angiotensina aumentan el riesgo de HASe, aunque la influencia de estos polimorfismos ha mostrado resultados contrastantes en diversas poblaciones.²⁻⁸ Este escenario refleja el impacto variable del contexto genético de las poblaciones y su interacción con factores ambientales, los cuales, a su vez, pueden modular el contexto molecular. Nuestros hallazgos, posiblemente son un reflejo del fenómeno mencionado, puesto que no observamos una

prevalencia ni relación significativa de la presencia del polimorfismo M235T AGT entre pacientes con y sin hipertensión arterial.

Los factores de riesgo conocidos como relacionados con el desarrollo de la hipertensión arterial, han sido ampliamente descritos en estudios epidemiológicos y fisiopatológicos, sin embargo, en nuestra población no observamos diferencias entre pacientes con y sin la enfermedad, aunado a esto, el análisis de asociación tampoco mostró una relación significativa, por lo que consideramos que para el desarrollo de Hipertensión Arterial Sistémica es necesario el efecto simultáneo de diversos factores ambientales, fisiopatológicos y genéticos.^{13-15,19,21}

Se ha sugerido que la progresión de la arterioesclerosis observada con el avance de la edad tiene mayor importancia fisiopatológica sobre la génesis de la hipertensión arterial.^{8,16} Nuestros hallazgos respaldan esta sugerencia puesto que la edad fue el único factor relacionado significativamente con la presencia de la enfermedad ($p < 0.001$), aunado a que los pacientes portadores de la misma tuvieron significativamente mayor edad ($p < 0.001$).

No obstante, aunque nuestros hallazgos no mostraron relación ni tendencia del polimorfismo M235T AGT con la presencia de hipertensión arterial sistémica, es necesario considerar que posiblemente el control epigenético se encuentre involucrado en la expresión de este polimorfismo, pues se conoce su efecto como mecanismo regulatorio adicional que permite a los humanos mantener estables los patrones de expresión génica a través de generaciones, permitiendo al mismo tiempo cierta plasticidad del genoma ante cambios en el

ambiente, los cuales eventualmente desencadenan estrés metabólico que puede modificar diversas variables bioquímicas y fisiológicas^{10,12,18}

A pesar de que se han observado diferentes prevalencias del polimorfismo M235T AGT en personas de origen asiático, africano sajón,^{26,27,28} y mestizo mexicano⁸, la prevalencia de hipertensión arterial sistémica tiene una prevalencia similar en estos grupos raciales, incluso con un comportamiento ascendente en ciudades industrializadas.⁸ Este fenómeno podría ser explicado por el control epigenético que condiciona la expresión génica, incluso por generaciones.

En suma, los hallazgos de este estudio no mostraron una prevalencia, relación ni tendencia del polimorfismo M235T AGT en pacientes con hipertensión arterial sistémica, posiblemente como consecuencia de los siguientes eventos no estudiados: Grados de enfermedad aterosclerosa y el rol de control epigenético. Ambos aspectos deben ser explorados para poder determinar la influencia real de los polimorfismos relacionados con la producción de enzimas y factores bioquímicos presentes en la fisiopatología de la enfermedad.

CONCLUSIONES

El polimorfismo M235T AGT no tiene una relación ni tendencia directa con la presencia de Hipertensión Arterial Sistémica.

La expresión del polimorfismo M235T AGT posiblemente está influenciada por diversos factores ambientales, progresión de la arterioesclerosis y control epigenético.

REFERENCIAS BIBLIOGRAFICAS

1. Freitas SR, Cabello PH, Moura-Neto RS, Dolinsky LC, Lima AB, Barros M, Bittencourt I, Cordovil IL. Analysis of renin-angiotensin-aldosterone system gene polymorphisms in resistant hypertension. *Braz J Med Biol Res.* 2007;40(3):309-16.
2. Milionis HJ, Kostapanos MS, Vakalis K, Theodorou I, Bouba I, Kalaitzidis R, Georgiou I, Elisaf MS, Siamopoulos KC. Impact of renin-angiotensin-aldosterone system genes on the treatment response of patients with hypertension and metabolic syndrome. *J Renin Angiotensin Aldosterone Syst.* 2007;8(4):181-9.
3. Fernández-Llama P, Poch E, Oriola J, Botey A, Rivera F, Revert L. Angiotensinogen gene M235T and T174M polymorphisms in essential hypertension: relation with target organ damage. *Am J Hypertens.* 1998;11(4 Pt 1):439-44.
4. Schelleman H, Stricker BH, Verschuren WM, de Boer A, Kroon AA, de Leeuw PW, Kromhout D, Klungel OH. Interactions between five candidate genes and antihypertensive drug therapy on blood pressure. *Pharmacogenomics J.* 2006;6(1):22-6.
5. Arfa I, Nouria S, Abid A, Bouafif-Ben Alaya N, Zorgati MM, Malouche D, Manai I, Ben Rayana MC, Blousa-Chabchoub S, Ben Romdhane H, Ben Ammar MS, Ben Salah A, Abdelhak S. Lack of association between renin-angiotensin system (RAS) polymorphisms and hypertension in Tunisian type 2 diabetics. *Tunis Med.* 2010;88(1):38-41.

6. Jeunemaitre X, Charru A, Chatellier G, Dumont C, Sassano P, Soubrier F, Ménard J, Corvol P. M235T variant of the human angiotensinogen gene in unselected hypertensive patients. *J Hypertens Suppl.* 1993;11(5):S80-1.
7. Schmidt S, Sharma AM, Zilch O, Beige J, Walla-Friedel M, Ganten D, Distler A, Ritz E. Association of M235T variant of the angiotensinogen gene with familial hypertension of early onset. *Nephrol Dial Transplant.* 1995;10(7):1145-8.
8. Velázquez Monroy O, Rosas Peralta M, Lara Esqueda A, Pastelín Hernández G, Grupo ENSA 2000, Attie F, Tapia Conyer R. Hipertensión arterial en México: Resultados de la Encuesta Nacional de Salud (ENSA) 2000. *Arch Cardiol Mex* 2002;72(1):71-84
9. Fang YJ, Deng HB, Thomas GN, Tzang CH, Li CX, Xu ZL, Yang M, Tomlinson B. Linkage of angiotensinogen gene polymorphisms with hypertension in a sibling study of Hong Kong Chinese. *J Hypertens.* 2010;28(6):1203-9.
10. Ji LD, Zhang LN, Shen P, Wang P, Zhang YM, Xing WH, Xu J. Association of angiotensinogen gene M235T and angiotensin-converting enzyme gene I/D polymorphisms with essential hypertension in Han Chinese population: a meta-analysis. *J Hypertens.* 2010;28(3):419-28.
11. Niu W, Qi Y, Hou S, Zhai X, Zhou W, Qiu C. Haplotype-based association of the renin-angiotensin-aldosterone system genes polymorphisms with essential hypertension among Han Chinese: the Fangshan study. *J Hypertens.* 2009;27(7):1384-91.
- 12.6: Yuan J, Tang W, Chun Y, Ying H, Yang Y, Xiao C. Angiotensinogen T174M and M235T variants and hypertension in the Hani and Yi minority groups of China. *Biochem Genet.* 2009;47(5-6):344-50.

13. Norat T, Bowman R, Luben R, Welch A, Khaw KT, Wareham N, Bingham S. Blood pressure and interactions between the angiotensin polymorphism AGT M235T and sodium intake: a cross-sectional population study. *Am J Clin Nutr.* 2008;88(2):392-7.
14. Zafarmand MH, van der Schouw YT, Grobbee DE, de Leeuw PW, Bots ML. The M235T polymorphism in the AGT gene and CHD risk: evidence of a Hardy-Weinberg equilibrium violation and publication bias in a meta-analysis. *PLoS One.* 2008;3(6):e2533.
15. Bautista LE, Vargas CI, Oróstegui M, Gamarra G. Population-based case-control study of renin-angiotensin system genes polymorphisms and hypertension among Hispanics. *Hypertens Res.* 2008;31(3):401-8.
16. Alvi FM, Hasnain S. Angiotensinogen gene variants in a Pakistani hypertensive population of Punjab. *J Renin Angiotensin Aldosterone Syst.* 2008;9(1):27-31.
17. Niu W, Qi Y, Cen W, Cui C, Zhuoma C, Cai D, Zhou W, Qiu C. Genetic polymorphisms of angiotensinogen and essential hypertension in a Tibetan population. *Hypertens Res.* 2007;30(11):1129-37.
18. Pereira TV, Nunes AC, Rudnicki M, Yamada Y, Pereira AC, Krieger JE. Meta-analysis of the association of 4 angiotensinogen polymorphisms with essential hypertension: a role beyond M235T? *Hypertension.* 2008;51(3):778-83.
19. G.A. MacGregor, N.D. Markandu, J.E. Roulston, J.C. Jones and J.J. Morton, Maintenance of blood pressure by the renin-angiotensin system in normal man, *Nature* **291** (1981), 329-331.
20. Ghazali DM, Rehman A, Rahman AR. Candidate gene polymorphisms and their association with hypertension in Malays. *Clin Chim Acta.* 2008;388(1-2):46-50.

21. R. Ward, Familial aggregation and genetic epidemiology of blood pressure, in: *Hypertensions: Pathophysiology, Diagnosis and Management*, J.H. Laragh and D.M. Brenner, eds., Raven Press, New York, 1990, pp. 81-100.]
22. Olcay A, Nişancı Y, Ekmekçi CG, Ozbek U, Sezer M, Umman B, Buğra Z. Angiotensinogen M235T polymorphism and left ventricular indices in treated hypertensive patients with normal coronary arteries. *Anadolu Kardiyol Derg.* 2007 ;7(3):257-61.
23. F. Paillard, D. Chansel, E. Brand, A. Benetos, F. Thomas, S. Czekalski, R. Ardaillou and F. Soubrier, Genotype-phenotype relationships for the renin-angiotensin-aldosterone system in a normal population, *Hypertension* **34** (1999), 423-429.]
24. Freitas SR, Cabello PH, Moura-Neto RS, Dolinsky LC, Bóia MN. Combined analysis of genetic and environmental factors on essential hypertension in a Brazilian rural population in the Amazon region. *Arq Bras Cardiol.* 2007;88(4):447-51.
25. Glavnik N, Petrovic D. M235T polymorphism of the angiotensinogen gene and insertion/deletion polymorphism of the angiotensin-1 converting enzyme gene in essential arterial hypertension in Caucasians. *Folia Biol (Praha).* 2007;53(2):69-70.
26. Freitas SR, Cabello PH, Moura-Neto RS, Dolinsky LC, Lima AB, Barros M, Bittencourt I, Cordovil IL. Analysis of renin-angiotensin-aldosterone system gene polymorphisms in resistant hypertension. *Braz J Med Biol Res.* 2007;40(3):309-16.
27. Nakamura Y, Tabara Y, Miki T, Tamaki S, Kita Y, Okamura T, Ueshima H. Both angiotensinogen M235T and alpha-adducin G460W polymorphisms are

- associated with hypertension in the Japanese population. *J Hum Hypertens.* 2007;21(3):253-5.
28. Miyama N, Hasegawa Y, Suzuki M, Hida W, Kazama I, Hatano R, Sanada S, Arata T, Michimata M, Sato A, Satomi S, Matsubara M. Investigation of major genetic polymorphisms in the Renin-Angiotensin-aldosterone system in subjects with young-onset hypertension selected by a targeted-screening system at university. *Clin Exp Hypertens.* 2007;29(1):61-7.
29. Gorodezky, C., C. Alaez, M. N. Vazquez-Garcia, G. de la Rosa, E. Infante, S. Balladares, R. Toribio, E. Perez-Luque and L. Munoz (2001). "The genetic structure of Mexican Mestizos of different locations: tracking back their origins through MHC genes, blood group systems, and microsatellites." *Hum Immunol* **62**(9): 979-991.)
30. Goldenberg I, Moss AJ, Ryan D, McNitt S, Eberly SW, Zareba W. Polymorphism in the angiotensinogen gene, hypertension, and ethnic differences in the risk of recurrent coronary events. *Hypertension.* 2006;48(4):693-9.
31. Barbalić M, Skarić-Jurić T, Cambien F, Barboux S, Poirier O, Turek S, Vrhovski-Hebrang D, Cubrilo-Turek M, Rudan I, Rudan P, Narancić NS. Gene polymorphisms of the renin-angiotensin system and early development of hypertension. *Am J Hypertens.* 2006;19(8):837-42.



CARTA DE CONSENTIMIENTO INFORMADO



México D.F. a _____

Por medio de la presente Yo _____
Autorizo mi participación en el proyecto de investigación titulado “Prevalencia y asociación del Polimorfismo M205T AGT con Hipertensión Arterial Sistémica.”

El objetivo de este estudio es conocer mediante un estudio que se realizará en un laboratorio acerca de genes, los cuales tienen el material de la herencia, que sus alteraciones se asocian con la enfermedad llamada Hipertensión Arterial Sistémica esencial.

Se me ha explicado que mi participación consistirá en responder algunas preguntas relacionadas con mi estado de salud o con mi enfermedad y en la toma de una muestra única de 10 ml de sangre que se obtendrá de alguna de mis venas localizada en mis brazos.

Declaro que se me ha informado ampliamente sobre los posibles riesgos, inconvenientes, molestias y beneficios derivados de mi participación en el estudio, que son los siguientes:

Riesgos y molestias:

- Por la toma de sangre: Malestar y dolor, formación de hematoma o morete en el sitio del piquete de la vena.
- Por extracción de sangre: Ninguno.

Beneficios

- Se generará información que será de utilidad para prevenir y dar tratamiento apropiado para mi enfermedad Hipertensión Arterial Sistémica esencial.

Entiendo que conservo el derecho a retirarme o retirar mi muestra biológica del estudio en cualquier que lo considere conveniente, sin que ello afecte la atención médica que recibo en el Instituto, además será almacenada a -20° C durante un periodo de 15 años a partir de la fecha de la toma de la muestra, en los laboratorios de la División de Medicina Genómica del CMN 20 de Noviembre. Pasado este tiempo la muestra de sangre será desechada.

Entiendo que mi participación en el estudio no implica ningún tipo de pago a mi persona en forma económica o en especie por parte de la Institución ni por el investigador responsable del estudio, así como tampoco se me ha solicitado ningún tipo de remuneración económica o material.

El investigador principal se ha comprometido a proporcionar información oportuna sobre cualquier procedimiento o tratamiento alternativo que pudiera ser ventajoso para mi persona, así como a aclarar o responder cualquier duda relacionada con los riesgos y beneficios del

estudio o mi enfermedad. De igual forma, se me ha solicitado y así lo autorizo para que mi muestra (DNA) pueda ser utilizada para otros estudios de investigación no relacionados con el actual (Asociación del polimorfismo M205T AGT con Hipertensión Arterial Sistémica esencial).

El Investigador principal ha dado seguridad de que no se me identificará en las presentaciones y publicaciones que deriven del estudio y de que los datos relacionados con mi privacidad serán manejados en forma absolutamente confidencial. Para cumplir lo anterior, el investigador utilizará únicamente el folio del expediente clínico para identificarme y de esta forma conservar mi anonimato.

Los datos de los investigadores con los cuales me puedo comunicar para aclarar dudas relacionadas con el estudio son: Dr. Ramón M Coral Vázquez División de Medicina Genómica localizado en el 2º piso del edificio D en la subdirección de Enseñanza e Investigación, calle San Lorenzo 502 esquina con Avenida Coyoacán, colonia Del Valle, Delegación Benito Juárez, CP 03100. Telefono 52005003 ext 14603 o 14624. Dr. José Luis Aceves Chimal servicio de Cirugía Cardiovascular División de Cardiología y Cirugía Cardíaca. Edificio A localizado en Av Felix Cuevas 540, colonia Del Valle, CP03100. Telefono 52005003 ext 14323 o 14324. Presidente del Comité de Etica Dr Abel Archundia García al teléfono 52005003 ext 14622.

Investigadores responsables				Paciente
Dr.	Ramón	M	Coral	Vázquez _____
Nombre	_____			
Dr.	José	Luis	Aceves	Chimal _____
Firma	_____			

TESTIGOS	
Nombre _____	Nombre _____

Parentesco _____	Parentesco _____

Firma _____	Firma _____
