



UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE MÉXICO

FACULTAD DE ESTUDIOS SUPERIORES CUAUTITLÁN

**IMPACTO DE LAS VARIANTES *NAF1* rs7675998,
TERC rs10936599 Y LA LONGITUD DE TELÓMEROS EN LA
PRESIÓN ARTERIAL EN ADULTOS MAYORES MEXICANOS**

T E S I S

QUE PARA OBTENER EL TÍTULO DE:
LICENCIADA EN BIOQUÍMICA DIAGNÓSTICA

PRESENTA:

DANIELA MONSERRAT DÍAZ MATEOS

ASESOR: DRA. MIRELLE VANESSA GONZÁLEZ COVARRUBIAS
COASESOR: M. EN C. MARÍA LLASBETH HERNÁNDEZ CALDERÓN

CUAUTITLÁN IZCALLI, ESTADO DE MÉXICO, 2024



Universidad Nacional
Autónoma de México

Dirección General de Bibliotecas de la UNAM

Biblioteca Central



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.



UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE MÉXICO
FACULTAD DE ESTUDIOS SUPERIORES CUAUTITLÁN
SECRETARÍA GENERAL
DEPARTAMENTO DE TITULACIÓN



PROTESTA UNIVERSITARIA DE INTEGRIDAD Y
HONESTIDAD ACADÉMICA Y PROFESIONAL

De conformidad con lo dispuesto en los artículos 87, fracción V, del Estatuto General, 68, primer párrafo, del Reglamento General de Estudios Universitarios y 26, fracción I, y 35 del Reglamento General de Exámenes, me comprometo en todo tiempo a honrar a la institución y a cumplir con los principios establecidos en el Código de Ética de la Universidad Nacional Autónoma de México, especialmente con los de integridad y honestidad académica.

De acuerdo con lo anterior, manifiesto que el trabajo escrito titulado: Impacto de las variantes NAF1 rs7675998, TERC rs10936599 y la longitud de telómeros en la presión arterial en adultos mayores mexicanos

_____, que presenté para obtener el título/grado de: Licenciada en Bioquímica Diagnóstica, es original, de mi autoría y lo realicé con el rigor metodológico exigido por mi Entidad Académica, citando las fuentes de ideas, textos, imágenes, gráficos u otro tipo de obras empleadas para su desarrollo.

En consecuencia, acepto que la falta de cumplimiento de las disposiciones reglamentarias y normativas de la Universidad, en particular las ya referidas en el Código de Ética, llevará a la nulidad de los actos de carácter académico administrativo del proceso de titulación/graduación.

Atentamente

Daniela Monserrat Díaz Mateos - 316016645

Nombre y número de cuenta del egresado(a)



UNIVERSIDAD NACIONAL
AUTÓNOMA DE
MÉXICO

DR. DAVID QUINTANAR GUERRERO
DIRECTOR DE LA FES CUAUTITLÁN
PRESENTE

FACULTAD DE ESTUDIOS SUPERIORES CUAUTITLÁN
SECRETARÍA GENERAL
DEPARTAMENTO DE TITULACIÓN



ASUNTO: VOTO APROBATORIO

ATN: DRA. MARÍA DEL CARMEN VALDERRAMA BRAVO
Jefa del Departamento de Titulación
de la FES Cuautitlán.

Con base en el Reglamento General de Exámenes, y la Dirección de la Facultad, nos permitimos comunicar a usted que revisamos el: **Trabajo Tesis y Examen Profesional**

Impacto de las variantes NAF1 rs7675998, TERC rs10936599 y la longitud de telómeros en la presión arterial en adultos mayores mexicanos.

Que presenta la pasante: **Daniela Monserrat Díaz Mateos**
Con número de cuenta: **316016645** para obtener el título de: **Licenciada en Bioquímica Diagnóstica.**

Considerando que dicho trabajo reúne los requisitos necesarios para ser discutido en el **EXAMEN PROFESIONAL** correspondiente, otorgamos nuestro **VOTO APROBATORIO**.

ATENTAMENTE
"POR MI RAZA HABLARÁ EL ESPÍRITU"
Cuautitlán Izcalli, Méx. a 28 de Mayo de 2024.

PROFESORES QUE INTEGRAN EL JURADO

	NOMBRE	FIRMA
PRESIDENTE	Dr. Salvador Fonseca Coronado	
VOCAL	Q.F.B. Alejandro Gutiérrez García	
SECRETARIO	M. en C. María Llasbeth Hernández Calderón	
1er. SUPLENTE	Dra. Diana Ramírez Hernández	
2do. SUPLENTE	Dr. Juan Antonio Nicasio Collazo	

NOTA: los sinodales suplentes están obligados a presentarse el día y hora del Examen Profesional

MCVB/cga*

“La ciencia y la vida cotidiana no pueden ni deben ser separadas”

- **Rosalind Franklin**

Agradecimientos

El presente trabajo fue realizado en el Laboratorio de Farmacogenómica del Instituto Nacional de Medicina Genómica (INMEGEN), en colaboración con Centro Médico Nacional Siglo XXI del Instituto Mexicano del Seguro Social (IMSS). Se agradece al Dr. Sergio Sánchez García y a la Dra. Paola García De la Torre por su inmensa contribución en la recolección de muestras e información clínica de los pacientes participantes de este estudio.

Este proyecto forma parte del proyecto principal “Caracterización de la longitud de telómeros y su asociación con el microbioma y variantes genéticas”, bajo la tutoría de la Dra. Mirelle Vanessa González Covarrubias, a quién le agradezco enormemente por los conocimientos transmitidos, su apoyo, tiempo y orientación, los cuales fueron fundamentales para el desarrollo de mi investigación, así como a mi coasesora M. en C. María Llasbeth Hernández Calderón, a quien le agradezco infinitamente por su constante apoyo y valiosa guía en todo momento para la culminación de mi trabajo.

Así mismo quiero agradecer al Lic. Frederik García de la Unidad de Secuenciación del INMEGEN por su asistencia y apoyo durante el desarrollo experimental que implicó este proyecto.

Dedicatoria

Dedico este trabajo con profunda admiración a mis padres, Martha Verónica Mateos Samperio y Ricardo Díaz Villagómez, a mi hermano Ricardo Uriel Díaz Mateos, quienes son mi motor de vida, su amor y apoyo incondicional han sido la fuerza más grande que tengo para salir adelante. A ustedes les debo el logro de culminar esta etapa, y quiero que sepan que este triunfo es también suyo.

A mi familia, a mis primos...

Diana, por estar para mí siempre, en momentos buenos y también malos, gracias por tener siempre un consejo para mí, me brindaste un impulso en cada momento que lo necesité.

Gus, por estar siempre conmigo, darme ánimos para llegar al final, celebrar cada logro conmigo e ir caminando juntos desde que éramos niños, siempre seremos los más científicos.

Yadi y Vale, por motivarme en todo momento a alcanzar mis metas y seguir creciendo en todos los aspectos de mi vida, gracias por estar siempre presentes y apoyarme.

A mi querida sobrina Nayla, gracias por ser mi rayito de sol en este proceso, tu alegría, risas, imaginación, ocurrencias y travesuras hicieron un camino mucho más fácil, gracias por ser un "curita" para mi corazón y recordarme disfrutar cada pequeño momento.

A mis amigos...

Liam, por ser mi fortaleza más grande, por ser mi apoyo incondicional y siempre darme la fuerza que necesitaba para continuar, gracias por creer en mí y brindarme la confianza necesaria para creer en mí misma.

Gigi, por siempre estar para mi sin importar nada, en los momentos más difíciles y en los mejores también, y has sido mi fuente de inspiración para nunca rendirme.

Leilani, por formar una conexión muy especial y única conmigo, eres una persona fundamental en mi vida. Tu presencia, apoyo, amor y cariño me motivan en cada paso que doy.

A Mariam y Paulo, fueron clave en mi trayectoria universitaria desde el primer día, dándole un significado muy importante a esta etapa. Gracias por siempre estar a mi lado y crecer juntos en este camino.

A Taxis, por su dedicación constante en enseñarme y darme la confianza para la realización de este trabajo, y a todos mis amigos del INMEGEN, especialmente Camila y Adrián quienes siempre me brindaron su apoyo en todo el proceso.

A todos mis profesores, de la Facultad de Estudios Superiores Cuautitlán, UNAM quienes con su tiempo, dedicación y conocimientos han dejado una huella en mi camino académico y personal.

A cada uno de ustedes gracias por ser parte fundamental de este importante capítulo de mi vida.

Índice de Tablas

Índice de Figuras

1	Introducción	1
2	Marco teórico	2
2.1	Estadísticas de envejecimiento poblacional en México	2
2.2	Hipertensión arterial	3
2.2.1	Definición y fisiología	3
2.3	Prevalencia de la hipertensión en México y en el mundo	5
2.4	Diagnóstico y tratamiento de la hipertensión	6
2.5	Genética de la hipertensión: variantes genéticas asociadas a la hipertensión (fisiología).....	8
2.6	Farmacogenética y farmacogenómica de antihipertensivos	10
2.7	Telómeros y telomerasa: función biológica	13
2.8	Longitud de telómeros y su relación con la hipertensión	17
2.9	Variantes genéticas y su impacto en la longitud de telómeros asociado a enfermedades cardiovasculares	19
3	Justificación	22
4	Objetivo general	23
5	Objetivos específicos	23
6	Hipótesis	23
7	Metodología	24
7.1	Población de estudio y selección de muestras	24
7.2	Extracción de ADN	25
7.3	Determinación de la concentración, pureza e integridad del ADN	26
7.4	Genotipado de variantes <i>NAF1</i> rs7675998 y <i>TERC</i> rs10936599	27
7.4.1	Genotipificación por sondas TaqMan en qPCR en tiempo real	27
7.5	Caracterización del genotipo	30
7.6	Determinación absoluta de la longitud de telómeros	31
7.6.1	Cálculo de la longitud de telómeros	34
7.7	Análisis estadísticos y bioinformáticos	35
7.7.1	Determinación de la frecuencia alélica y genotípica	35

7.7.2	Comparación de la frecuencia alélica con otras poblaciones continentales	36
7.7.3	Análisis del Equilibrio de Hardy Weinberg (HWE).....	36
7.7.4	Descripción de las variables clínicas de la población y clasificación de longitud de telómeros	37
7.7.5	Selección de variables clínicas, antropométricas y farmacológicas a incluir en los modelos matemáticos	38
7.7.6	Desarrollo de modelos matemáticos de asociación genotipo-fenotipo.....	39
8	Resultados	42
8.1	Características demográficas y clínicas en la población de estudio	42
8.2	Análisis de extracción de ADN	43
8.3	Frecuencia alélica y genotípica de <i>NAF1</i> rs7675998 y <i>TERC</i> rs10936599.....	44
8.4	Caracterización de la longitud de telómeros en la población de estudio....	47
8.5	Relación entre la longitud de telómeros y los genotipos de <i>NAF1</i> rs7675998 y <i>TERC</i> rs10936599	48
8.6	Impacto de las variantes genéticas <i>NAF1</i> rs7675998 y <i>TERC</i> rs10936599 en la distribución de los niveles de presión arterial	49
8.7	Relación entre la longitud de telómeros y la presión arterial	54
8.8	Clasificación entre la longitud de los telómeros y los niveles de presión arterial.....	54
8.9	Resultados obtenidos de los modelos de asociación genotipo-fenotipo	56
9	Discusión	65
10	Conclusiones.....	75
11	Perspectivas	76
12	Referencias	77
13	Anexos	84

Índice de Tablas

Tabla 1. Resumen de la farmacogenómica de antihipertensivos de primera línea.....	12
Tabla 2. Proteínas asociadas con el ensamblaje y función de la telomerasa.....	15
Tabla 3. Variantes de un Solo Nucleótido (SNV) asociadas a la longitud de telómeros	20
Tabla 4. Fluoróforos y alelo asociado a cada uno.....	28
Tabla 5. Concentración y volumen final de la mezcla de reacción para qPCR en tiempo real	28
Tabla 6. Condiciones de temperatura para la qPCR de genotipificación con sondas TaqMan	29
Tabla 7. Mezcla de reacción de qPCR para medición de longitud de telómeros...	32
Tabla 8. Variables antropométricas, clínicas y farmacológicas seleccionadas mediante una regresión lasso	39
Tabla 9. Características clínicas de la población de estudio	42
Tabla 10. Frecuencia alélica y genotípica de <i>NAF1</i> rs7675998 en población mexicana	44
Tabla 11. Frecuencia alélica y genotípica de la variante genética <i>TERC</i> rs10936599 en población mexicana	45
Tabla 12. Comparación de la frecuencia alélica de la variante <i>NAF1</i> rs7675998 en población mexicana con otras poblaciones continentales	46
Tabla 13. Comparación de la frecuencia alélica de la variante <i>TERC</i> rs10936599 en población mexicana con otras poblaciones continentales	47
Tabla 14. Comparación de la longitud de telómeros (cortos, medianos y largos) y la presión arterial	55
Tabla 15. Análisis de asociación: variantes genéticas, longitud de telómeros y variables clínicas con el control de la presión arterial diastólica	58
Tabla 16. Análisis de asociación: variantes genéticas, longitud de telómeros y variables clínicas con los niveles de presión arterial diastólica.....	60
Tabla 17. Análisis de asociación: variantes genéticas, longitud de telómeros y variables clínicas con el control de la presión arterial sistólica	62

Tabla 18. Análisis de asociación: variantes genéticas, longitud de telómeros y variables clínicas con los niveles de presión arterial sistólica.....	64
--	----

Índice de Figuras

Figura 1. Estructura de la población en México por sexo y edad proyectada, 2014 y 2050.....	2
Figura 2. Sistemas y órganos involucrados en la regulación de la presión arterial..	4
Figura 3. Tendencia en la prevalencia de hipertensión arterial en la población mexicana	6
Figura 4. Estructura de los telómeros humanos y reclutamiento de la telomerasa	14
Figura 5. Ensamblaje de la telomerasa. Se ilustra la biogénesis del complejo de la telomerasa, el fondo gris claro representa el nucleoplasma	17
Figura 6. Diagrama de flujo del tamaño de la población de estudio para cada etapa de análisis	25
Figura 7. Curva de amplificación de qPCR en función de la fluorescencia de cada alelo	30
Figura 8. Gráfico de discriminación alélica y la distribución de los genotipos	31
Figura 9. Curva de amplificación de qPCR en la cuantificación de la longitud de telómeros	33
Figura 10. Integridad de muestras de ADN genómico extraído de muestras sanguíneas	43
Figura 11. Distribución de la frecuencia genotípica de <i>NAF1</i> rs7675998 y <i>TERC</i> rs10936599 en población mexicana.....	45
Figura 12. Distribución de la longitud de telómeros (LT) en adultos mayores, representada en kb y su transformación logarítmica Log LT	47
Figura 13. Relación de la longitud de telómeros según los genotipos de <i>NAF1</i> rs7675998.....	48
Figura 14. Relación de la longitud de telómeros según los genotipos de <i>TERC</i> rs10936599.....	49
Figura 15. Distribución de los niveles de presión arterial sistólica según los genotipos de <i>NAF1</i> rs7675998.....	50
Figura 16. Distribución de los niveles de presión arterial diastólica según los genotipos de <i>NAF1</i> rs7675998.....	51

Figura 17. Distribución de los niveles de presión arterial sistólica según los genotipos de <i>TERC</i> rs10936599	52
Figura 18. Distribución de los niveles de presión arterial diastólica según los genotipos de <i>TERC</i> rs10936599	53
Figura 19. Correlación entre la longitud de telómeros y la presión arterial en adultos mayores	54

1 Introducción

La hipertensión arterial (HTA) es un trastorno por el cual los vasos sanguíneos tienen una persistente tensión elevada, incluida la presión arterial sistólica y diastólica ($\geq 140, 90$ mmHg)¹. La hipertensión es el factor de riesgo más importante para todas las causas de morbilidad y mortalidad en el mundo y se asocia con un mayor riesgo de enfermedad cardiovascular. Siendo la causa de muerte anual de 7.7 a 10.4 millones de personas^{2,3}.

La prevalencia de la hipertensión y la incidencia de enfermedades cardiovasculares relacionadas con hipertensión aumentan con la edad, lo que hace del control de la presión arterial en adultos mayores un objetivo importante para la salud de la población⁴.

Dado que la hipertensión es un problema de origen multifactorial, se presenta un componente adicional a considerar: el papel de los telómeros. Los telómeros son estructuras repetitivas de nucleoproteínas ubicadas en los extremos de los cromosomas y su función es mantener la estabilidad genómica⁵. La longitud de telómeros es regulada mediante la enzima telomerasa, que sintetiza repeticiones de telómero a los extremos cromosómicos⁶.

El acortamiento de telómeros es una característica bien conocida tanto de la senescencia celular como del envejecimiento del organismo, es por ello por lo que se ha postulado a la longitud de telómeros como un potencial marcador del envejecimiento asociado a la salud, que puede estar asociado con la aparición y el desarrollo de trastornos cardiovasculares, incluida la hipertensión⁷⁻⁹.

Se han identificado variantes genéticas en genes como *NAF1* rs7675998 A>G y *TERC* rs10936599 C>G relacionados con la actividad de la telomerasa y consecuentemente, con la longitud de los telómeros, asociándose a un mayor riesgo de eventos cardiovasculares¹⁰.

2 Marco teórico

2.1 Estadísticas de envejecimiento poblacional en México

El envejecimiento poblacional en México es un factor demográfico, económico y social con implicaciones importantes en la salud. Éste fenómeno es consecuencia del descenso en la fecundidad, originado, en parte, por la implementación de políticas públicas en materia de planificación familiar y educación, lo cual ha generado una transformación en la estructura de la población¹¹.

México forma parte de los países en plena transición demográfica, en consecuencia, experimenta un intenso y acelerado proceso de envejecimiento poblacional, provocando un incremento de la población de edades avanzadas.

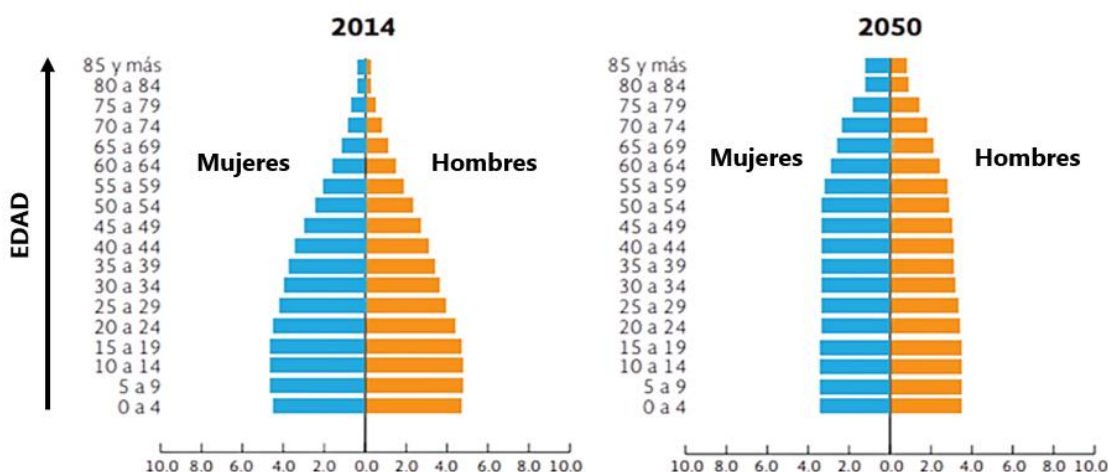


Figura 1. Estructura de la población en México por sexo y edad proyectada, 2014 y 2050. En la imagen se puede observar que en comparación con el año 2014 la prevalencia de adultos mayores de 60 años o más será mayor para el año 2050. Modificado de: INEGI, 2023.

Se puede apreciar que la población organizada por edad y sexo tiene una estructura piramidal con base amplia, pero irá acumulando una mayor proporción de población en edades adultas (**Figura 1**).

Diversos estudios han estimado que la población mundial de adultos mayores alcanzará los 2.1 mil millones para el año 2050¹². Según la información

proporcionada por el Instituto Nacional de Estadística y Geografía (INEGI), se prevé que para el año 2030, la población mexicana mayor de 60 años será de más de 20 millones de individuos y para el 2050 se estima que esta población de adultos mayores constituirá el 27.7 % de la población mexicana.

La Organización de las Naciones Unidas (ONU) establece la edad de 60 años para considerar que una persona es adulta mayor, aunque en los países desarrollados se considera que la vejez empieza a los 65 años; en México de acuerdo con el Instituto Nacional de las Personas Adultas Mayores (INAPAM), considera adulto mayor a una persona que tiene más de 60 años y se refiere a la etapa en donde hay un descenso gradual de las capacidades físicas, psíquicas, sociales, y a un mayor riesgo de enfermedad.

El envejecimiento poblacional es alarmante y continuará a lo largo de este siglo, por lo tanto, es importante atender a este sector de la población con el propósito de mejorar su calidad de vida.

2.2 Hipertensión arterial

2.2.1 Definición y fisiología

La hipertensión arterial (HTA) es un trastorno caracterizado por la elevación persistente de la presión arterial sistólica ≥ 140 , y diastólica ≥ 90 mmHg, dentro de los vasos sanguíneos (arterias). La presión arterial (PA) se compone de la presión sistólica, que es la presión que la sangre ejerce sobre las paredes arteriales cuando el corazón se contrae y la presión diastólica representa la presión ejercida sobre los vasos cuando el corazón se relaja entre un latido y otro^{1,2}.

La presión arterial es un indicador clave para reflejar la función del gasto cardíaco y la resistencia vascular sistémica¹³. Cuando por mecanismos anormales aumentan en forma inapropiada el gasto cardíaco o la resistencia vascular, el resultado será la elevación de los niveles de la presión arterial.

En condiciones normales los factores hemodinámicos que mantienen la presión arterial son regulados por hormonas provenientes del sistema nervioso autónomo

que tienen efectos directos sobre los receptores alfadrenérgicos y betadrenérgicos tanto de los vasos sanguíneos como del corazón¹⁴.

La sangre se distribuye desde el corazón a todo el cuerpo con cada latido, el corazón bombea sangre por medio de los vasos sanguíneos. La presión arterial se genera por la fuerza de la sangre que empuja las paredes de los vasos sanguíneos (arterias) cuando el corazón bombea. Cuanto más alta es la tensión, más dificultad tiene el corazón para bombear.

La presión arterial está determinada por una compleja interacción de varios elementos que afectan múltiples sistemas como se muestra en la **Figura 2**, regulados por mecanismos renales mediante el sistema renina-angiotensina-aldosterona (RAAS), cardiacos, vasculares, el papel de los péptidos natriuréticos, endoteliales, neurales, endócrinos, el sistema nervioso simpático (SNS), el sistema inmunológico, así como la predisposición genética^{2,15}.

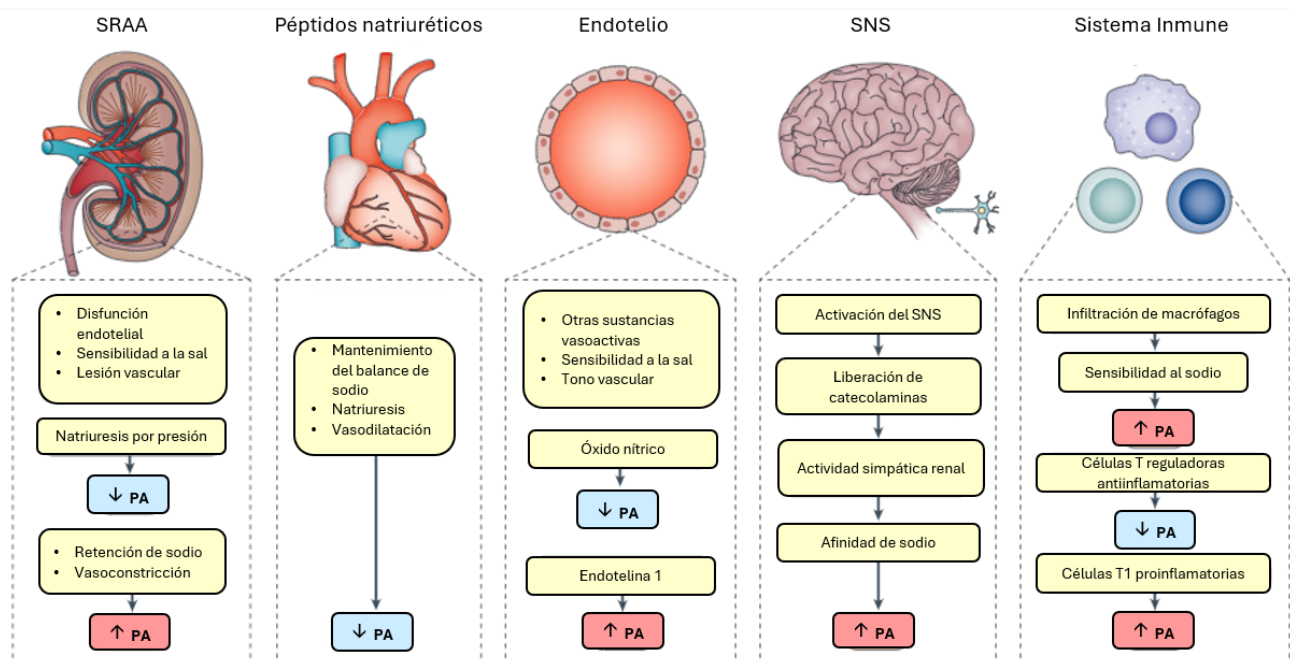


Figura 2. Sistemas y órganos involucrados en la regulación de la presión arterial. SRAA, Sistema Renina-Angiotensina-Aldosterona; SNS, Sistema Nervioso Simpático; PA, Presión Arterial; Modificado de: Oparil, S. et al. (2018).

El mal funcionamiento o la interrupción de los factores involucrados en el control de la PA en cualquiera de estos sistemas puede llevar directa o indirectamente a aumentos en la PA, variabilidad de la PA o ambos².

Entre el 90 y el 95 % de los pacientes tienen hipertensión denominada “esencial” o “primaria”, en la que no se identifica una sola causa subyacente para la presión arterial alta, es decir, es muy heterogénea, multifactorial y poligénica, ya que, implica múltiples tipos de genes, así como algunas variantes genéticas asociadas con un mayor riesgo de desarrollar hipertensión.

Algunas investigaciones en gemelos y familias revelaron una heredabilidad moderada que oscila entre el 30 y 50 %, otros factores implicados son la edad, el sexo y la ancestría geográfica, así como, factores ambientales como el peso, la dieta, el tabaquismo, el consumo de alcohol, la diabetes, la actividad física y los estresores psicosociales^{16,17}.

Asimismo, en la última década ha surgido una gran evidencia que respalda el papel que desempeña el microbioma intestinal en la regulación de la presión arterial, indicado que las alteraciones en la composición y función de la microbiota intestinal pueden contribuir al riesgo de enfermedad hipertensiva^{18,19}.

2.3 Prevalencia de la hipertensión en México y en el mundo

La hipertensión arterial afecta a más del 33 % de la población adulta a nivel mundial y es el principal factor de riesgo para la morbilidad y mortalidad cardiovascular, así como, la enfermedad cerebrovascular y la enfermedad renal crónica. Se estima que en el mundo hay 1,280 millones de adultos con hipertensión y que la mayoría de ellos, (cerca de dos tercios) viven en países de ingresos bajos y medianos. La HTA afecta a uno de cada cuatro hombres y a una de cada cinco mujeres^{20,21}.

Se estima que para el año 2025, el porcentaje de personas con hipertensión arterial aumentará entre un 15 y un 20 %, alcanzando casi la cifra de 1.5 mil millones²². En México, de acuerdo con la Encuesta Nacional de Salud y Nutrición (ENSANUT) 2020, la prevalencia de hipertensión arterial en adultos mexicanos es de 47.7 %. En

relación con el grupo de edad (**Figura 3**), existe una tendencia creciente en la prevalencia de HTA a medida que aumenta la edad, específicamente, en los adultos mayores (≥ 60 años) superan el 60 %²², siendo 5.2 veces más alta que en jóvenes menores de 40 años y en donde, además, uno de cada tres mexicanos mayores de edad padece hipertensión²³.

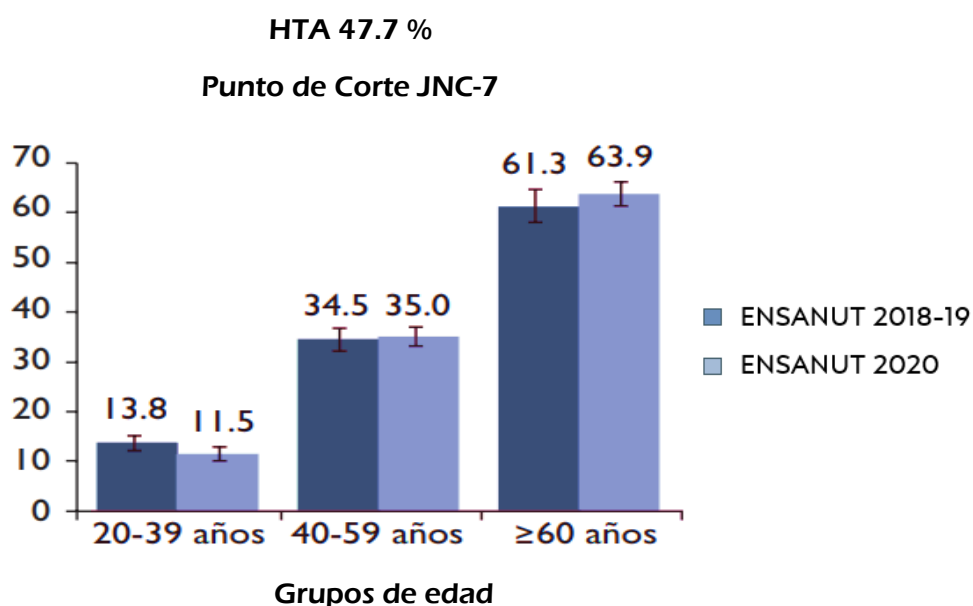


Figura 3. Tendencia en la prevalencia de hipertensión arterial en la población mexicana. Se observa una tendencia clara en la prevalencia de HTA en adultos mayores ≥ 60 años utilizando el punto de corte del Séptimo Informe del Comité Nacional Conjunto sobre la Prevención, Detección, Evaluación y Tratamiento de la Hipertensión (JNC-7) ($\geq 140,90$ mmHg), Modificada de: ENSANUT, México 2020.

Un control óptimo de la hipertensión es fundamental, ya que constituye el principal factor de riesgo para eventos cardiovasculares graves y una alta tasa de mortalidad en la población de México y a nivel mundial. Se estima que, al prevenir estos eventos, se podrían evitar 76 millones de muertes entre 2023 y 2050²⁰.

2.4 Diagnóstico y tratamiento de la hipertensión

De acuerdo con la Guía Práctica Clínica de Diagnóstico y Tratamiento de Hipertensión Arterial en el Adulto Mayor del IMSS del 2017, el diagnóstico en el adulto mayor por presentar variabilidad en la presión arterial, debe realizarse con un esfigmomanómetro calibrado o un dispositivo automático validado, y hacer la

medición en ambos brazos, y se basa en el promedio de al menos 3 lecturas (descartando la primera y promediando las subsecuentes), en 3 visitas separadas durante un período de 4 a 6 semanas.

Así como, realizar una historia clínica y un examen físico completo, pruebas complementarias en busca de daño a órganos diana y la identificación de factores de riesgo cardiovascular.

De acuerdo con el Séptimo Informe del Comité Nacional Conjunto sobre la Prevención, Detección, Evaluación y Tratamiento de la Hipertensión (JNC-7) el diagnóstico de hipertensión arterial sistémica se basa en 2 mediciones “con técnica apropiada” en 2 o más visitas médicas:

- Estadío 1: Presión arterial sistólica de 140 a 159 mmHg o diastólica 90 a 99 mmHg.
- Estadío 2: Presión arterial sistólica ≥ 160 mmHg o diastólica ≥ 100 mmHg.

Se debe iniciar tratamiento antihipertensivo farmacológico a todos los pacientes de 65 a 79 años con HTA con niveles de presión arterial diastólica \geq a 90 mmHg o sistólica \geq a 140 mmHg. En el caso de adultos mayores de 80 años solo se debe iniciar tratamiento antihipertensivo cuando la presión arterial sistólica sea mayor o igual a 160 mmHg.

Los fármacos considerados de primera línea para el tratamiento antihipertensivo son:

- **Diuréticos tiazídicos:** actúan en el riñón al inhibir la reabsorción de iones de sodio (Na^+) y cloruro (Cl^-) de los túbulos contorneados distales, aumentando la excreción urinaria de estos iones. También, aumentan la reabsorción de calcio (Ca^{2+}) en el túbulo distal mediante un mecanismo que implica la reabsorción de sodio y calcio en el túbulo proximal en respuesta al agotamiento de sodio²⁴.
- **Bloqueadores de Canales de Calcio (BCC):** inhiben la entrada de iones de calcio en el músculo liso vascular y en las células miocárdicas. El descenso

de la concentración de calcio (Ca^{2+}) libre citosólico en las células musculares lisas arteriolares condiciona la disminución del tono contráctil, de la resistencia vascular y de las cifras de presión arterial²⁴.

- **Inhibidores de la Enzima de Angiotensina (IECA):** inhiben la conversión de angiotensina I a angiotensina II, disminuyendo así las acciones de la angiotensina II. El resultado final es la vasodilatación reduciendo la resistencia arteriolar y aumentando la capacidad venosa²⁴.
- **Antagonistas de Receptores de Angiotensina II (ARA II):** bloquean la activación de los receptores AT1 de la angiotensina II. El bloqueo de los receptores AT1 causa directamente vasodilatación, reduce la secreción de vasopresina y reduce la producción y secreción de aldosterona²⁴.

2.5 Genética de la hipertensión: variantes genéticas asociadas a la hipertensión (fisiología)

La contribución genética sobre la hipertensión se estudia, tanto a través de genes responsables de fenotipos atípicos de la HTA que siguen un patrón monogénico, así como, de las variantes genéticas comunes identificadas mediante estudios a gran escala de asociación genómica (GWAS).

La mayoría de estas variantes genéticas se tratan de Variantes de un Solo Nucleótido (SNVs) asociadas con la presión arterial, son SNVs comunes, cuya frecuencia alélica es >0.05 , y que además confieran efectos sobre la PA. La mayoría de las asociaciones reportadas involucran SNVs no codificantes, y debido al desequilibrio de ligamiento (LD) entre variantes comunes, estos estudios proporcionan conocimientos limitados sobre los genes causales específicos a través de los cuales se median sus efectos²⁵.

La variación genética juega un papel importante en la hipertensión, entre el 2 y 3 % de la variación en la hipertensión se explica por variantes genéticas comunes conocidas²⁶. Los GWAS han dado como resultado una mayor comprensión del

origen poligénico de la regulación de la presión arterial, donde numerosas variantes genéticas actúan de manera aditiva para impactar en las enfermedades cardiovasculares. Sin embargo, la traducción para establecer el mecanismo genético subyacente sigue siendo difícil²⁷.

Actualmente, se conocen más de 30 genes que influyen en la presión arterial, con variantes poco comunes que causan formas monogénicas de hipertensión o hipotensión, además de más de 1,477 variantes genéticas comunes que están asociados con el fenotipo de presión arterial²⁸.

Los enfoques genéticos han avanzado en la comprensión de las vías biológicas que subyacen a la variación interindividual de la presión arterial. La existencia de formas monogénicas raras de presión arterial alta y baja y la identificación de sus variantes genéticas causales subyacentes indican que vías fisiológicas específicas centradas principalmente en los riñones y las glándulas suprarrenales tienen un efecto importante en la presión arterial²⁹, en donde el estudio de genes que regulan el sodio y los electrolitos en el riñón ha mejorado la comprensión de los mecanismos detrás de la hipertensión.

Algunas de las asociaciones se encuentran en o cerca de genes implicados en vías que se sabe que influyen en la presión arterial (*NPR3*, *GUCY1A3-GUCY1B3*, *ADM*, *GNAS-EDN3*, *NPPA-NPPB* y *CYP17A1*)³⁰. Tres SNVs están relacionados con la vía de la endotelina: *PHACTR1* rs934937, *EDN1* rs1630736 y *EDNRA* rs10305838. El alelo alternativo de *PHACTR1* rs9349379 se asocia con un mayor riesgo de enfermedad arterial coronaria e hipertensión³¹.

Otras variantes en el gen *NPR3*, que codifica el receptor de péptido natriurético C, el cual aumenta la presión arterial mediante una mayor proliferación de las células musculares lisas vasculares, el flujo de calcio inducido por la angiotensina II y la contracción de los vasos³². Otros dos *loci* asociados con la regulación de la presión arterial son *SLC4A7* y *SLC39A8* asociado con una variación Ala391Thr que aumenta la presión arterial^{33,34}.

El tamaño del efecto de cualquier SNV en la presión arterial es pequeño: aproximadamente 1 mmHg para la presión sistólica y 0.5 mmHg para la presión diastólica²⁸. Esto resalta la naturaleza multifactorial y factores genéticos que complican su detección y la predicción de quiénes probablemente desarrollarán la afección, de ahí la importancia de considerar múltiples variantes genéticas en la evaluación del riesgo cardiovascular³⁵.

2.6 Farmacogenética y farmacogenómica de antihipertensivos

El control de la presión arterial se logra solo en ~50 % de los pacientes con hipertensión que reciben tratamiento, tomando en cuenta que solo una tercera parte de los pacientes alcanza la eficacia terapéutica en el control de la presión arterial a pesar de la disponibilidad de múltiples clases de medicamentos antihipertensivos^{4,17,36}.

El objetivo de la farmacogenómica en antihipertensivos es utilizar información genética, además de otros parámetros clínicos o demográficos, para guiar la selección de la terapia antihipertensiva adecuada, en la dosis más favorable para maximizar la eficacia del medicamento y reducir el riesgo de efectos adversos³⁷.

Las tasas de un control inadecuado en los pacientes que reciben tratamiento antihipertensivo incluyen la falta de adherencia a la medicación, que puede deberse a efectos adversos o a los costes del tratamiento, y la variabilidad genética interindividual¹⁷.

Los estudios farmacogenómicos antihipertensivos hasta ahora solo han proporcionado algunas ideas mecanicistas, pero sin los valores predictivos necesarios que puedan influir en la elección de los fármacos antihipertensivos y construcción de una guía farmacogenética. Por esta razón, en el año 2012, se formó el Consorcio Internacional para Estudios Farmacogenómicos Antihipertensivos (*ICAPS*), para aumentar las oportunidades de descubrir y replicar firmas genéticas de muchos fenotipos diferentes relacionados con la respuesta al tratamiento antihipertensivo²⁷.

Las variantes genéticas influyen en la respuesta de la presión arterial a diferentes clases de medicamentos antihipertensivos y los estudios han utilizado tanto genes candidatos como enfoques de todo el genoma para investigar esta interacción.

Se han investigado modelos de puntuación de riesgo que combinan los efectos de múltiples SNVs. Por ejemplo, en el estudio de Evaluación Farmacogenómica de Respuestas Antihipertensivas (*PEAR*), por sus siglas en inglés, se realizó una puntuación de riesgo que incluye SNVs dentro de los genes *FGF5*, *CHIC2*, *MOV10* y *HFE*, y reveló una diferencia potencial en la respuesta a los bloqueadores de β en la magnitud de 14/20 mmHg ($p=3.3\times 10^{-6}$ para la presión sistólica; $p=1.6\times 10^{-6}$ para la presión diastólica) comparando portadores de uno vs seis alelos de riesgo³⁸.

A continuación, se muestran las variantes genéticas en estudios sobre la farmacogenómica de antihipertensivos de primera línea (**Tabla 1**). Estas diferencias en la respuesta al tratamiento a menudo se describen mediante la categorización de las clases de fármacos antihipertensivos de primera línea, refiriéndose a Inhibidores de la Enzima Convertidora de Angiotensina (IECA), Antagonistas de los Receptores de Angiotensina (ARA II), Bloqueadores de Canales de Calcio (BCC) y diuréticos.

Tabla 1. Resumen de la farmacogenómica de antihipertensivos de primera línea.

Gen	SNV	Tipo de estudio	Población	Tipo de antihipertensivo	Principales hallazgos
PLCD3	rs12946454	GWAS	Caucásica (n=3863)	BCC	Los portadores del genotipo TT tienen una mejor respuesta al tratamiento con diltiazem
KCNH2	rs1137617	Gen candidato	China (n=370)	BCC	Los portadores de genotipos CT+TT tienen mejor respuesta a azelnidipino o nitrendipino, con disminución de la presión arterial sistólica y diastólica
CYP11B2	rs179998	Gen candidato	China (n=98)	ARA II	Los portadores del genotipo CC+CT tienen una mejor respuesta al valsartán
CYP11B2	rs179998	Gen candidato	Caucásica (n=86)	ARA II	Los portadores del genotipo TT tienen una mejor respuesta al irbesartán
NOS3	rs3918188	Gen candidato	Brasileños (n=101)	IECA	Los portadores de genotipos AA de rs3918188 tienen peor respuesta al enalapril
CAMK1D	rs10752271	GWAS	Caucásicos (n=372)	IECA	Los portadores del genotipo GG tienen mejores respuestas de la presión arterial al losartán

BCC, Bloqueadores de Canales de Calcio; ARA II, Antagonistas de los Receptores de Angiotensina II; IECA, Inhibidores de la Enzima Convertidora de Angiotensina. Tomado de: Oliveira, G. et al. (2019).

Asimismo, la edad y la ascendencia son factores que se relacionan con la farmacogenómica, por ejemplo, pacientes jóvenes y de ascendencia europea tienden a responder mejor a las clases IECA y ARA II, mientras que los pacientes hipertensos mayores y los de ascendencia africana tienen más probabilidades de responder a las clases BCC y diuréticos³⁹.

Es necesario definir una combinación de variantes con efectos modestos para alcanzar el objetivo de un tratamiento antihipertensivo guiado por la genética³⁶.

Es por ello que, el ICAPS, promueve el descubrimiento de genes que influyen en la respuesta a los fármacos antihipertensivos con el objetivo de obtener pruebas definitivas sobre el uso de información genética para guiar las decisiones de tratamiento antihipertensivo, para ello incluyen fenotipos como la respuesta a diferentes clases de fármacos antihipertensivos de primera línea, consecuencias cardiovasculares adversas, hipertensión resistente además de efectos adversos incluyendo efectos metabólicos.

2.7 Telómeros y telomerasa: función biológica

Los telómeros son secuencias de ADN repetidas no codificantes de 5'-TTAGGG-3' ubicadas en los extremos de los cromosomas las cuales están específicamente unidas por un conjunto de proteínas que juntas forman el complejo shelterin. Funcionan como un mecanismo de protección cromosómica del material genético ante la pérdida de información durante la división celular y contra una respuesta constitutiva al daño del ADN, es decir, mantienen la estabilidad genómica^{7,40}.

Debido a que la replicación del ADN es asimétrica en las hebras dobles, una secuencia en el extremo 3'-hidroxilo perdería de 30 a 200 nucleótidos con cada replicación del ADN y división celular, debido al problema de la replicación terminal. Los telómeros proporcionan una secuencia no codificante repetitiva en el extremo 3' para prevenir la pérdida de información genética crítica durante la replicación⁴¹.

La telomerasa tiene un papel importante en el mantenimiento de los telómeros, se trata de un complejo ribonucleoproteico, cuyo núcleo catalítico incluye la transcriptasa inversa de la telomerasa (TERT) y el ARN de la telomerasa (TERC), que sirve como plantilla para la adición de repeticiones teloméricas a los extremos de los cromosomas⁴⁰ (**Figura 4**).

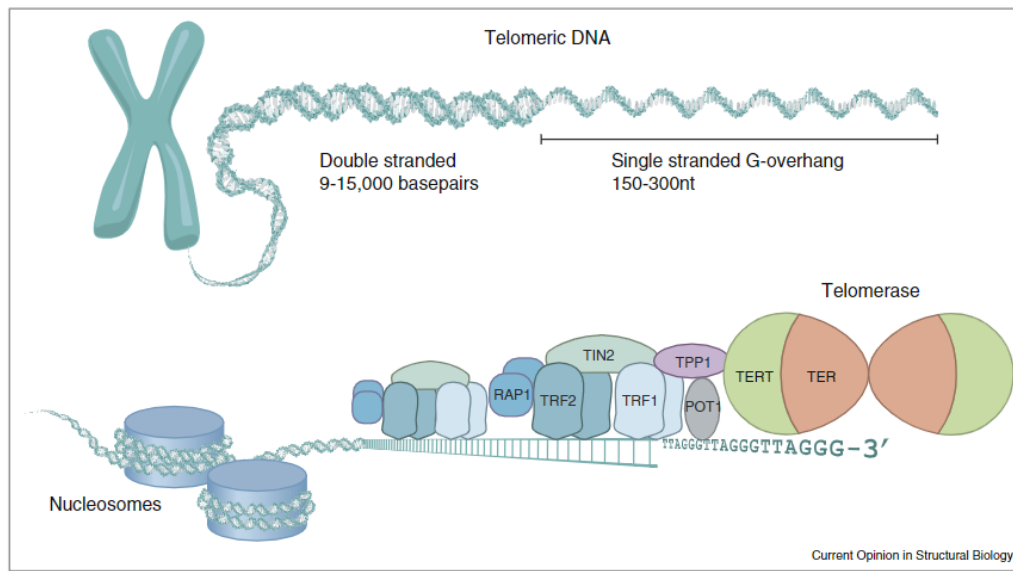


Figura 4. Estructura de los telómeros humanos y reclutamiento de la telomerasa. Tomado de: Sandin, S. et al. (2014).

Las células germinales, células madre, células hematopoyéticas y linfocitos activados poseen un nivel alto de la actividad de la telomerasa, sin embargo, las células somáticas tienen una baja actividad de esta enzima con una longevidad limitada⁴¹.

La expresión de la telomerasa varía según el estado de diferenciación celular lo que implica un control transcripcional específico de la expresión de *TERT*, además de la necesidad de procesar y estabilizar el ARN de telomerasa *TERC*, en donde la regulación y ensamblaje del complejo activo, requieren de una interacción entre diversas proteínas detalladas en la **Tabla 2**:

Tabla 2. Proteínas asociadas con el ensamblaje y función de la telomerasa

Factor asociado a la telomerasa	Función	Factores asociados a la telomerasa que interactúan
Componentes de la telomerasa activa		
TERT	Transcriptasa inversa	Síntesis de repeticiones de telómeros
TERC	RNA no codificante de tipo H/ACA	Plantilla para la síntesis de telómeros
Disquerina	Pseudouridina sintasa de la familia TruB	Maduración y acumulación de TERC, estabilidad de la plantilla y ensamblaje de la telomerasa RNP
Proteínas accesorias de la RNP de la telomerasa		
NOP10	RNP pequeño con un motivo de unión de zinc de cinta β N-terminal y una hélice C-terminal corta	Acumulación de TERC y ensamblaje de telomerasa RNP
NHP2	RNP de la familia ribosómica L7Ae	Acumulación de TERC y ensamblaje de telomerasa RNP
GAR1	RNP con dos dominios ricos en glicina y arginina	Necesario para la pseudouridinilación mediada por disquerina y la biogénesis de ribosomas
Biogénesis, ensamblaje y proteínas chaperonas de la RNP de la telomerasa		
HSP90	Chaperona con actividad ATPasa	Maduración y función de TERT; Montaje-desmontaje RNP
NAF1	Factor de Ensamblaje Nuclear 1, Dominio de homología GAR1	Caja H/ACA que contiene chaperona de ensamblaje RNP; Tráfico y estabilización de la disquerina, se une a la ARN polimerasa II
SHQ1	Dominio CS	Factor de ensamblaje y transporte de RNP que contiene la caja H/ACA
Proteínas para el reclutamiento de la telomerasa		

TCAB1	Proteína de repetición WD40	tráfico y retención de TERC en los órganos de Cajal; reclutamiento de telomerasa de los cuerpos de Cajal al nucleoplasma
TPP1	Fosfoproteína telomérica que contiene pliegues OB	Reclutamiento de telomerasa a los telómeros; Mejora la procesividad de la telomerasa

Modificado de: Arndt, G; MacKenzie, K. (2016).

La biogénesis de la telomerasa (**Figura 5**) es un proceso en el que son necesarias interacciones proteína-proteína entre factores de ensamblaje y proteínas chaperonas, incluida NAF1 que se asocian transitoriamente con la disquerina y facilitan la formación de un precursor de telomerasa. El ARN de la telomerasa TERC, se une directamente a la disquerina en el sitio de su transcripción en presencia de las proteínas accesorias ribonucleoproteicas (RNP) NHP2, NOP10 y GAR1. Este precursor de RNP de telomerasa es reclutado a los cuerpos Cajal por la proteína de telomerasa TCAB1. Dentro del cuerpo Cajal, la transcriptasa inversa de la telomerasa TERT se ensambla en el complejo, en presencia de otras proteínas como HSP90, para producir un complejo de telomerasa activo enzimáticamente. TCAB1 facilita el movimiento de la telomerasa desde los cuerpos Cajal al nucleoplasma y en conjunto con TPP1 facilita su transporte del complejo hacia el telómero⁶.

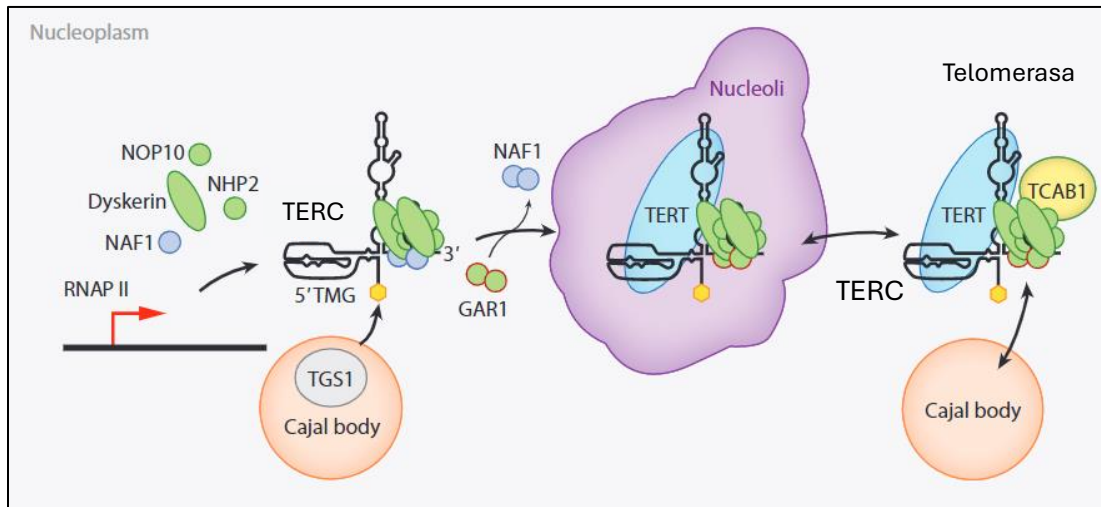


Figura 5. Ensamblaje de la telomerasa. Se ilustra la biogénesis del complejo de la telomerasa, el fondo gris claro representa el nucleoplasma. Modificado de: Wu RA. et al. (2017).

2.8 Longitud de telómeros y su relación con la hipertensión

La longitud de telómeros (LT) ha sido considerada en los últimos años como un marcador molecular relacionado con el envejecimiento celular debido a su acortamiento progresivo en cada división celular⁴², lo que conduce a la senescencia celular, es por ello por lo que la longitud y disfunción de los telómeros se han asociado con el desarrollo de enfermedades relacionadas con la edad⁴³ como son las enfermedades cardiovasculares, incluidas la hipertensión⁴⁴.

Existen diferentes factores genéticos y ambientales que afectan la longitud de telómeros, tales como, la heredabilidad (34-82 %), variantes genéticas, proteínas relacionadas con el mantenimiento de los telómeros, así como la inflamación, y el estrés oxidativo. Por un lado, la inflamación es un factor adicional responsable de la reducción de telómeros en los leucocitos al aumentar las células madre hematopoyéticas. Por otro lado, el estrés oxidativo es un proceso que aumenta el acortamiento de los telómeros durante cada división celular en células somáticas. Así como también, se ha reportado la influencia de otros factores como el género, la ancestría geográfica, el bajo estatus socioeconómico, el estrés, el tabaquismo, las enfermedades crónicas, entre otros^{45,46}.

Aunque existe mucho interés en la longitud de telómeros como biomarcador de una edad biológica avanzada, es evidente, que la relación entre la longitud de telómeros y el riesgo de enfermedad es compleja, ya que, tanto los telómeros más cortos como los más largos se han asociado con mayores riesgos de enfermedades cardiovasculares como la aterosclerosis coronaria, infarto al miocardio, cardiopatía isquémica, enfermedad coronaria y la hipertensión arterial⁴⁷.

El sistema biológico de los telómeros es un mecanismo molecular importante que puede estar causalmente relacionado con el envejecimiento cardiovascular, un efecto respaldado por estudios experimentales y poblacionales en humanos⁴⁸.

Se sabe que el envejecimiento está asociado con la remodelación de la pared vascular, el deterioro de la función endotelial, la reducción en la capacidad regenerativa del endotelio y la senescencia endotelial, que se caracteriza por un aumento en la tasa de apoptosis de las células endoteliales⁴⁹.

De acuerdo con una revisión sistemática y un metaanálisis de estudios en humanos respaldan un papel de la longitud de telómeros en la hipertensión⁵⁰. Una longitud de telómeros más corta se ha asociado positivamente con la presión arterial diastólica y correlacionada negativamente con la presión arterial sistólica y la presión de pulso⁵¹. La longitud de telómeros de los leucocitos es significativamente más corta en pacientes con hipertensión esencial que en sujetos normotensos. Más importante aún, los sujetos hipertensos que desarrollaron enfermedad coronaria dentro de los 5 años tenían telómeros aún más cortos que los sujetos hipertensos que no desarrollaron enfermedad coronaria⁵².

Se ha identificado una asociación de telómeros más cortos y la hipertensión, con un impacto desfavorable en estos pacientes; algunos estudios, indican una relación directa, inversa o ninguna asociación entre la presión arterial-hipertensión y la longitud de los telómeros, ya que estos resultados difieren entre poblaciones, por lo que, el establecimiento de un vínculo entre la LT y la presión arterial no es del todo claro.

2.9 Variantes genéticas y su impacto en la longitud de telómeros asociado a enfermedades cardiovasculares

La variación interindividual en la longitud de los telómeros es el resultado de la interacción entre factores genéticos y ambientales. Se han identificado diversas variantes genéticas asociadas con la longitud de telómeros a través de *GWAS*, que explican parte de la variación interindividual en la longitud de los telómeros en la población general⁵.

Los *GWAS* han identificado 16 variantes genéticas en al menos ocho loci genéticos diferentes fuertemente asociados con la longitud de telómeros principalmente en poblaciones de ascendencia europea, asiática y africana⁵³.

Muchos de estos *loci* albergan genes de la telomerasa y proteínas protectoras de los telómeros, incluyendo *TERC*, *TERT*, *NAF1*, *OBFC1*, *ZNF208*, *ACYP2* y *RTEL1* entre otros genes candidatos como *TINF2*, *PARP1*, *TERF1*, *ATM* y *POT1* con posibles roles en la biología de los telómeros y mecanismos de reparación del ADN ($p < 5 \times 10^{-8}$)^{46,53}.

La longitud de telómeros, entonces, está influenciada genéticamente por al menos 11 SNVs previamente demostrados, (**Tabla 3**) que modulan la homeostasis de los telómeros y están asociados con la susceptibilidad a enfermedades⁵⁴, aunque solo explican una proporción modesta de la variación de LT, aproximadamente entre el 2 y 3 % de la variación fenotípica⁵³.

Tabla 3. Variantes de un Solo Nucleótido (SNV) asociadas a la longitud de telómeros

SNV	Gen	Chr	Posición	Valor de p
rs412658	ZNF676	19	22359440	1.00x10 ⁻⁸
rs81055767	ZNF208	19	22032639	1.11x10 ⁻⁹
rs2027234	CTC1	17	8232774	2.00x10 ⁻⁸
rs9420907	OBFC1	10	103916707	7.00x10 ⁻¹¹
rs755017	ZBTB46	20	62421622	6.71x10 ⁻⁹
rs6028466	DHX35	20	39500359	2.57x10 ⁻⁸
rs7675998	NAF1	4	163086668	4.35x10 ⁻¹⁶
rs10936599	TERC	3	169774313	3.00x10 ⁻³¹
rs11125529	ACYP2	2	54248729	8.00x10 ⁻¹⁰
rs6772228	PXK	3	58390292	3.91x10 ⁻¹⁰
rs2736100	TERT	5	1286401	4.38x10 ⁻¹⁹

SNV, Variante de un Solo Nucleótido; Chr, cromosoma; Valor de p, significancia estadística ($p \leq 5 \times 10^{-8}$)

A través de un análisis tipo GWAS usando una gran base de datos de distintas enfermedades cardiovasculares como aterosclerosis coronaria, infarto de miocardio, enfermedad cardíaca isquémica, hipertensión, insuficiencia cardíaca entre otras, se encontró que individualmente los SNVs líderes en cada uno de los *loci* asociados con la longitud de los telómeros no están significativamente asociados con el riesgo de enfermedad cardiovascular ya que reflejan efectos individuales débiles en la LT y baja potencia, no obstante, en un análisis combinado, los alelos asociados con la LT más cortos estaban asociados con un riesgo significativamente mayor de enfermedad cardiovascular¹⁰.

Dentro de las múltiples variantes genéticas que se asocian con la longitud de telómeros y su relación con la enfermedad cardiovascular exclusivamente a través de su efecto sobre la LT, se destacan dos SNVs (*NAF1* rs7675998 y *TERC* rs10936599) con mayor significancia estadística en el estudio de Codd y su relación con algunas afecciones del sistema cardiovascular.

TERC rs10936599 C>T se encuentra ubicada 10 kb río arriba del gen *TERC* y en el segundo exón del gen *MYNN*, el cual controla la expresión de diversos genes. Se ha encontrado que la variante *TERC* rs10936599 está asociada con el acortamiento de la longitud de los telómeros⁵⁵, además, se ha asociado con insuficiencia cardiaca aguda, hipertensión, además de otras afecciones como, enfermedad pulmonar obstructiva crónica, diabetes mellitus tipo 2, enfermedad celiaca, esclerosis múltiple y múltiples tipos de cáncer.

NAF1 rs7675998 A>G se encuentra 40 kb río abajo de *NAF1* y tiene un efecto similar en la longitud de los telómeros al SNV cerca de *TERC*. Estudios previos reportan que afecta la longitud de los telómeros comprometiendo los niveles de *NAF1*⁵⁶ y puede ser único en que se requiere en dosis completa para la telomerasa y el mantenimiento de los telómeros⁵⁷. Esta variante se ha asociado principalmente con la enfermedad coronaria, fibrosis pulmonar, pneumoconiosis y glioma.

3 Justificación

La alta prevalencia de hipertensión arterial en México y en el mundo afecta a más del 60 % de adultos mayores y se agrava por el hecho de que uno de cada dos pacientes hipertensos no responde a los medicamentos antihipertensivos en la primera prescripción y en promedio, solo un tercio de la población logra un control efectivo de la presión arterial.

Diferentes factores inciden en el control fisiológico y falla terapéutica de los niveles de presión arterial, en donde, están implicados mecanismos complejos que conducen a un aumento persistente de ésta, e interaccionan diversos factores como la genética del paciente, la polifarmacia, el microbioma, factores demográficos, antropométricos y clínicos, sin embargo, la ausencia de pruebas de laboratorio para identificar la hipertensión tempranamente, prevenirla o monitorearla destaca la necesidad de intensificar la investigación incluyendo otros parámetros clínicos y moleculares, como la longitud de telómeros, que parecen tener un papel importante en el control de la hipertensión.

Estudios recientes apuntan a la existencia de una relación cuantitativa entre variantes genéticas, la longitud de telómeros y presión arterial que podrían identificar rutas y blancos moleculares relacionados con la hipertensión.

Aquí se busca identificar una relación cuantitativa entre variantes genéticas asociadas con la longitud de telómeros, a través de modelos matemáticos para explorar la posible asociación entre las variantes *NAF1* rs7675998, *TERC* rs10936599 y la longitud de telómeros con los niveles de presión arterial.

El conocimiento derivado de proyectos como este establecerá la base y futuras intervenciones que promuevan el control de la presión arterial en pacientes hipertensos.

4 Objetivo general

Determinar el impacto y posible asociación de las variantes genéticas *NAF1* rs7675998 y *TERC* rs10936599, así como, la longitud de telómeros con los niveles de presión arterial en adultos mayores hipertensos.

5 Objetivos específicos

- Determinar la frecuencia alélica y genotípica de las variantes *NAF1* rs7576998 y *TERC* rs10936599 en población mexicana y compararla con otras poblaciones continentales.
- Determinar la longitud de telómeros en adultos mayores hipertensos.
- Evaluar las diferencias en los niveles de presión arterial de acuerdo con la longitud de telómeros.
- Desarrollar un modelo matemático que integre la variabilidad genética de *NAF1* rs7675998 y *TERC* rs10936599, la longitud de telómeros y su impacto en la presión arterial.

6 Hipótesis

- La variabilidad genética de *NAF1* rs7675998 y *TERC* rs10936599 se asocia con la longitud de telómeros.
- Las variantes genéticas *NAF1* rs7675998 y *TERC* rs10936599 se asocian con los niveles de presión arterial.

7 Metodología

7.1 Población de estudio y selección de muestras

Este es un estudio experimental transversal, descriptivo, con un tamaño de muestra a conveniencia y disponibilidad. El proyecto se aprobó por los comités de Ética del Instituto Nacional de Medicina Genómica (INMEGEN) y Centro Médico Nacional Siglo XXI perteneciente al IMSS, con el número de dictamen CEI2016-23 y R-2018-785-064 respectivamente. Todos los pacientes firmaron el consentimiento informado y el protocolo se desarrolló de acuerdo con los lineamientos éticos de Helsinki.

La población de estudio es derechohabiente del IMSS de la “Cohorte de Obesidad, Sarcopenia y Fragilidad de Adultos Mayores Mexicanos” (COSFAMM) del Centro Médico Nacional Siglo XXI IMSS. Los pacientes fueron invitados a participar durante los años 2018, 2019 y 2022, de acuerdo con los criterios de inclusión aquí listados. Se les tomó muestra de sangre en tubos Vacutainer de 4 mL con EDTA como anticoagulante. Durante el estudio, se recolectó la siguiente información de laboratorio: química sanguínea de 8 elementos, parámetros clínicos y antropométricos consolidándose una base de datos parte del presente estudio.

Criterios de inclusión:

- Adultos mayores (≥ 60 años)
- Contar con registro de presión arterial
- Firmar un consentimiento informado

Criterios de exclusión:

- Padecer cáncer y enfermedades autoinmunes
- Toma de muestra con menos de 4 mL de sangre

El presente estudio se desarrolló en las siguientes etapas y de acuerdo con la **Figura 6:**

a) Genotipificación: análisis genéticos en 1651 muestras de ADN, evaluando las frecuencias alélicas y genotípicas de las variantes *NAF1* rs7675998 y *TERC* 10936599.

- b) Relación entre variantes genéticas y presión arterial: de acuerdo con la información clínica y genética disponible al momento del estudio para 685 muestras.
- c) Determinación de la longitud de telómeros: limitada a la disponibilidad de reactivos en 369 muestras y correlación con la presión arterial.
- d) Desarrollo de modelos matemáticos de: asociación entre variantes genéticas, longitud de telómeros y variables clínicas, para 369 muestras.

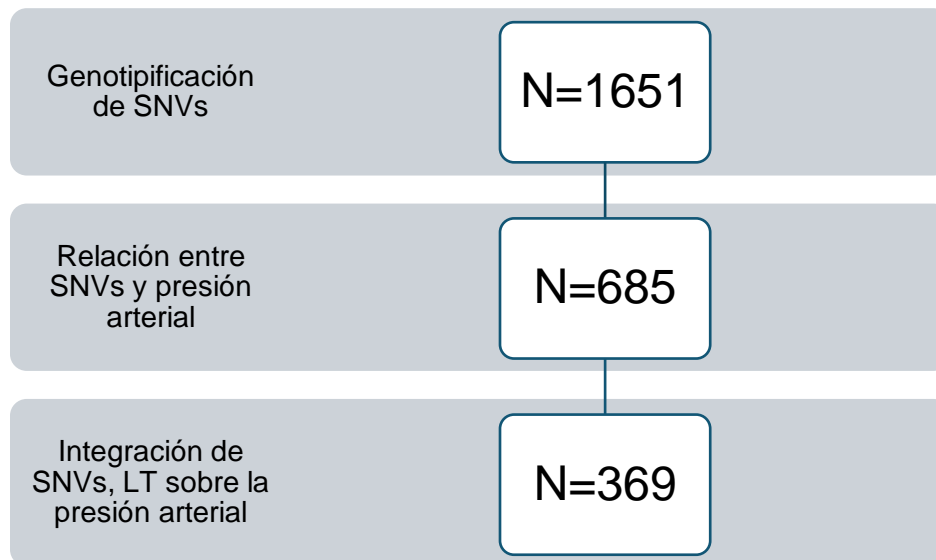


Figura 6. Diagrama de flujo del tamaño de la población de estudio para cada etapa de análisis. La población en cada etapa de estudio se observa de acuerdo con la disponibilidad de reactivos para análisis de las muestras.

7.2 Extracción de ADN

Las muestras de sangre en tubos Vacutainer-EDTA fueron centrifugadas a 3000 rpm por 10 minutos, se separó el plasma y la capa leucoplaquetaria y se almacenó a -70°C . El ADN se extrajo utilizando el kit comercial PureGen Blood Kit (Qiagen) de acuerdo con las instrucciones del proveedor. A continuación, se describe este proceso:

1. Se transfirió la capa leucoplaquetaria a un tubo cónico de 15 mL y se agregaron 3 mL de Red Blood Cell (RBC) buffer de lisis de eritrocitos. Se mezcló y agitó con vortex ligeramente hasta eliminar eritrocitos.

2. Se incubó por 10 minutos a temperatura ambiente y se centrifugó a 3500 rpm por 7 minutos.
3. Se desechó el sobrenadante dejando 100-200 μ L de líquido residual y se resuspendió el sedimento (pellet).
4. Se agregaron 3 mL de solución de lisis celular y se agitó en vortex vigorosamente para lisar las células.
5. Se incubó por 40 minutos a 37°C y se colocaron los tubos en hielo. Se agregó 1 mL de solución de precipitación de proteínas y se agitó en vortex por mínimo 30 segundos a alta velocidad.
6. Se centrifugó a 3500 rpm por 7 minutos y se añadieron 3 mL de isopropanol frío (4°C) en un tubo cónico de 15 mL y se agregó el sobrenadante.
7. Se mezcló por inversión 50 veces y se centrifugó a 3000 rpm por 5 minutos. Se decantó el sobrenadante y se dejó secar el tubo invertido sobre una hoja de papel absorbente, asegurándose que el pellet permanezca en el tubo.
8. Se agregaron 3 mL de etanol al 70 % y se invirtió varias veces para lavar el pellet de ADN.
9. Se centrifugó a 3000 rpm por 5 minutos, se decantó el sobrenadante y se dejó secar el tubo en papel absorbente, asegurando el pellet en el tubo.
10. Se agregaron 100 μ L de agua libre de endonucleasas y utilizar vortex para disolver el ADN. Se incubó durante la noche a temperatura ambiente y se homogenizó en vortex por 15 segundos.

7.3 Determinación de la concentración, pureza e integridad del ADN

Se realizó la cuantificación de ADN mediante espectrofotometría UV-Visible en el equipo NanoDrop One (Thermo Scientific). Se seleccionó la cuantificación de ADN de doble cadena, se calibró el equipo usando como blanco agua libre de endonucleasas y se depositaron 2.0 μ L de muestra de ADN en agua en el lector.

El ADN se diluyó en agua libre de endonucleasas a una concentración final de 50 ng/ μ L y fue almacenado a -20°C hasta su uso.

La integridad del ADN se visualizó mediante electroforesis en gel de agarosa al 1 % teñido con SYBR Safe DNA Gel Stain 10000X (Invitrogen). La electroforesis se realizó en geles de 40 pozos. En el primer pozo se depositaron 2 μ L de marcador de peso molecular de 1 Kb (Goldbio), mientras que en los pozos siguientes se añadieron 4 μ L de muestra de ADN junto con 1 μ L de buffer de carga 6X DNA Loading Dye (Thermo Fisher Scientific). Se utilizó buffer de corrida TBE 1X y se corrió a 60 volts por 50 minutos.

Verificando el corrimiento de las bandas en un fotodocumentador UV (BioRad).

7.4 Genotipado de variantes *NAF1* rs7675998 y *TERC* rs10936599

La genotipificación de la variante *TERC* rs10936599 se obtuvo mediante el microarreglo Infinium GSA v1.0, (Illumina) que cuenta con cerca de 670 mil variantes genéticas.

7.4.1 Genotipificación por sondas TaqMan en qPCR en tiempo real

La variante *NAF1* rs10936599 no se encuentra en el microarreglo GSA, por lo que se determinó mediante sondas TaqMan y qPCR en tiempo real, la cual es una técnica de discriminación alélica basada en la Reacción en Cadena de la Polimerasa, que amplifica y detecta alelos de variantes genéticas específicas, en ADN genómico.

La sonda TaqMan[®] C__11248528_10, es específica para determinar los alelos A y G de la variante *NAF1* rs7675998.

El extremo 5' la sonda TaqMan está marcada con un fluoróforo (reporter) y el extremo 3' contiene un inhibidor de fluorescencia NFQ-MGB (Non fluorescent quencher -Minor Groove Binder). Ésta discrimina entre alelos al estar marcadas diferencialmente para cada alelo (**Tabla 4**).

Tabla 4. Fluoróforos y alelo asociado a cada uno

Secuencia SNP	Alelos	VIC™ alelo	FAM™ alelo
TTGTTAAATAAATAAATAAATAAATAAAT[A/G]ACTGATGTGTAAGTGCATTCTTAAA	[A/G]	A	G

Se preparó una mezcla de reacción que incluye el ADN en un máximo de 10 ng por reacción, la sonda TaqMan SNP Genotyping (Applied Biosystems) que contiene los 2 primers específicos de la secuencia que acota a la variante, Master Mix TaqMan-Genotyping (Applied Biosystems) que contiene la ADN polimerasa, dNTP'S, buffer de disolución, Mg²⁺, colorante de referencia pasiva, además, componentes para optimizar fluorescencia y detección.

Se utilizaron placas de 96 pocillos en cada una se coloca una muestra de ADN diferente, y en promedio se determina un 50 % de las muestras por duplicado asegurando la precisión y exactitud de la caracterización genotípica. Se utilizaron controles para cada genotipo de la variante genética. Las **Tablas 5 y 6** detallan la concentración y el volumen de la mezcla de reacción, así como, las condiciones de temperatura para la amplificación en tiempo real.

Tabla 5. Concentración y volumen final de la mezcla de reacción para qPCR en tiempo real

Reactivo	Concentración	Volumen (µL)
TaqMan® Genotyping-Master Mix	2x	2.5
Sonda TaqMan™ SNV Genotyping Assay, rs7675998	20x	0.25
Agua libre de endonucleasas	-	1.25
Muestra de ADN	10 ng/ µL	1
Volumen total	-	5

Tabla 6. Condiciones de temperatura para la qPCR de genotipificación con sondas TaqMan

Pre-Read	Hold	PCR Número de ciclos: 60		Post-Read
60°C	95°C	95°C	60°C	60°C
00:30 seg	12:00 min	00:20 seg	1:00 min	00:30 seg

La reacción se realizó en el equipo *QuantStudio™ 7 Flex Real-Time PCR System* (Applied Biosystems) en conjunto con el software propio del equipo.

7.5 Caracterización del genotipo

Después de la genotipificación por discriminación alélica, se caracterizó el genotipo de las muestras a partir de los datos de amplificación generados en las reacciones de qPCR en tiempo real.

Se generan dos tipos de gráficos:

1. Gráfico de amplificación: representa la fluorescencia en función del ciclo de PCR y registran las señales específicas de los alelos (**Figura 7**).

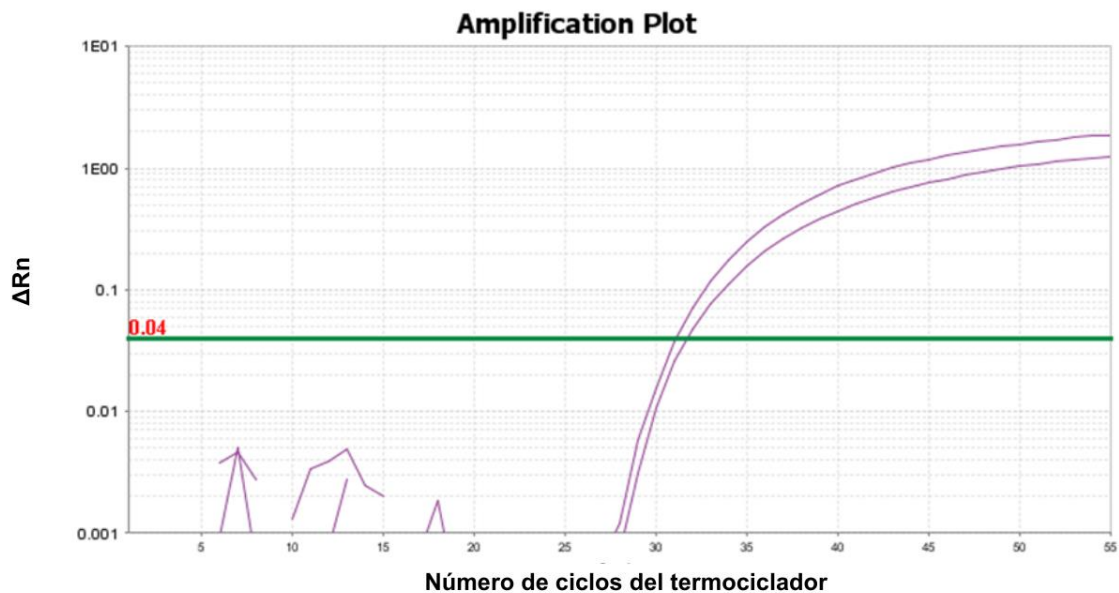


Figura 7. Curva de amplificación de qPCR en función de la fluorescencia de cada alelo

2. Gráfico de discriminación alélica: estos gráficos muestran tres grupos que son los tres genotipos para esta variante y cerca del origen los controles negativos. La agrupación de los puntos a lo largo del eje de las abscisas indica homocigotos G/G, mientras que la distribución en el eje de las ordenadas indica homocigotos A/A y la agrupación diagonal representa los heterocigotos A/G, al mostrar fluorescencia de ambos fluoróforos. A través del análisis de estas gráficas, se logró la identificación de los genotipos de las muestras (**Figura 8**).

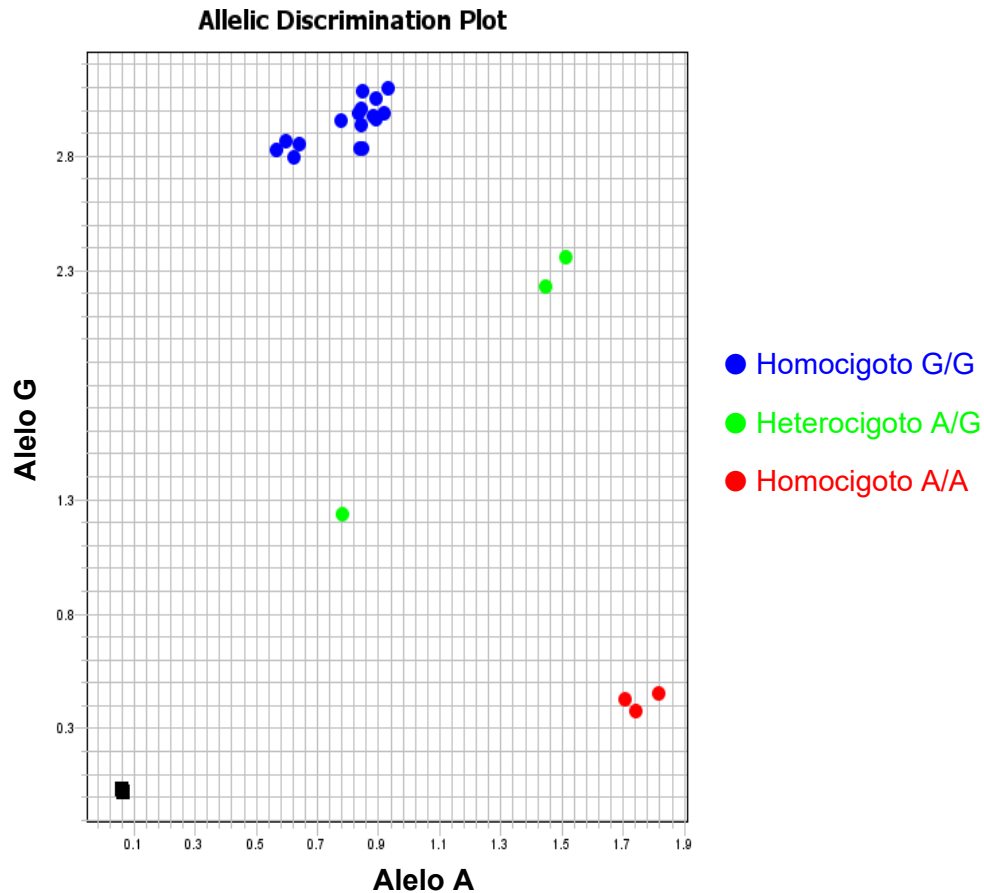


Figura 8. Gráfico de discriminación alélica y la distribución de los genotipos

7.6 Determinación absoluta de la longitud de telómeros

Se midió la longitud de telómeros en 369 pacientes con el kit de ensayo qPCR de cuantificación de la longitud absoluta de telómeros humanos (AHTLQ) (ScienceCell). La técnica está basada en la reacción en cadena de la polimerasa cuantitativa qPCR en tiempo real que amplifica y cuantifica las secuencias específicas de los telómeros.

En la determinación absoluta de la longitud de telómeros (LT) es posible conocer la longitud en pares de bases del telómero de cada muestra. Para ello es necesario contar con una secuencia de telómero sintética aquí llamada ADN de referencia de la que se conoce su longitud. El ADN de referencia tiene una longitud de telómeros de 1.23 ± 0.09 Mb por célula diploide.

Además, de un control interno de amplificación clásico de experimentos por qPCR que generalmente es un gen de mantenimiento celular conocido como “housekeeping” gene incluido en el kit como SCR (Single Copy Reference).

De tal forma que, para la determinación de la LT de cada muestra se corren 4 reacciones con dos pares de primers independientes. Para cada muestra de ADN se corren para el housekeeping gene como referencia interna (SCR) y para la LT. La mezcla de reacción está compuesta por el par de primers de referencia de copia única (SCR) o un par de primers de telómeros (TEL).

Todas las reacciones incluyen, el master mix qPCR 2X GoldNStart TaqGreen basada en colorante SYBR®Green, dNTP's, ADN polimerasa y un indicador de carga.

Las muestras de ADN se diluyeron a una concentración de 3 ng/μL. Para cada muestra de ADN y el ADN de referencia se preparan dos reacciones de RT-PCR, una para los primers SCR y otra para los primers TEL en la **Tabla 7** se muestran los volúmenes para la mezcla de reacción.

Tabla 7. Mezcla de reacción de qPCR para medición de longitud de telómeros

Reactivo	Volumen
ADN de referencia o muestra de ADN	1 μL
Primers SCR o TEL	2 μL
Master mix 2x	10 μL
Agua libre de endonucleasas	7 μL
Volumen total	20 μL

Las reacciones de amplificación se corren simultáneamente para ambos primers bajo las mismas condiciones de reacción ya que el kit está optimizado para mantener las temperaturas de alineación similares para ambos sets de primers. La reacción se corre y se lee en el equipo *QuantStudio™ 7 Flex Real-Time PCR System* (Applied Biosystems).

La amplificación de ADN mediante PCR constó de 60 ciclos, con desnaturalización a 95°C durante 20 segundos, seguida de emparejamiento de cebadores a 52°C durante 20 segundos y extensión a 72°C durante 45 segundos en cada ciclo. Estas condiciones fueron aplicadas para lograr la amplificación deseada del ADN.

El gráfico de amplificación (**Figura 9**), en el eje de las abscisas se encuentra el número de ciclos de qPCR y en el eje de las ordenadas se trata de la fluorescencia de colorante normalizada. La línea azul, determina el umbral en el que se produce un cambio significativo en el nivel de fluorescencia conocido como “threshold”. El corte entre este umbral y la curva de amplificación determinará el Cq (ciclo umbral) empleado para la cuantificación.

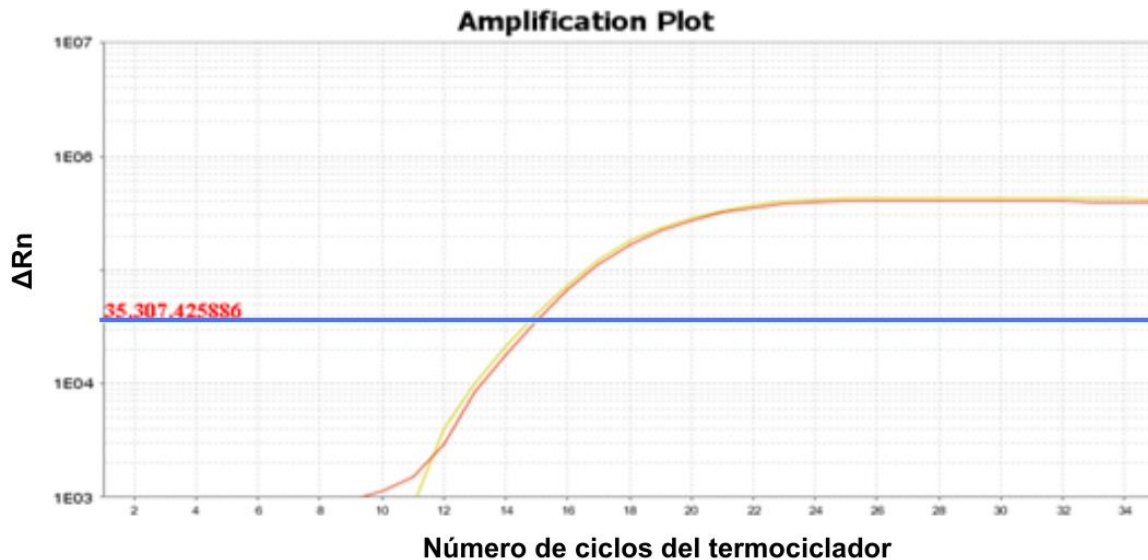


Figura 9. Curva de amplificación de qPCR en la cuantificación de la longitud de telómeros. Se observan dos curvas, una muestra de ADN (curva amarilla) y el ADN de referencia (curva roja).

7.6.1 Cálculo de la longitud de telómeros

El cálculo de la longitud absoluta de telómeros se realiza a través de la comparación de las diferencias en el valor de ciclos de cuantificación necesarios para la amplificación entre la muestra de ADN de referencia en comparación con la muestra objetivo de ADN. Este procedimiento se describe detalladamente a continuación:

Se registraron los valores de Cq para las reacciones de qPCR en tiempo real, específicamente para el telómero (TEL) y el gen de referencia de copia única (SCR), tanto en la muestra objetivo como en la muestra de referencia.

Se determinó la diferencia entre los valores de Cq para la muestra objetivo y el ADN de referencia, tanto para TEL como para SCR, utilizando las siguientes fórmulas:

1. **Cálculo de ΔCq (TEL):** Diferencia en el número de ciclos entre la muestra objetivo y el ADN de referencia.

$$\Delta Cq (\text{TEL}) = Cq (\text{TEL, muestra objetivo}) - Cq (\text{TEL, ADN de Referencia})$$

2. **Cálculo de ΔCq (SCR):** Diferencia en el número de ciclos de cuantificación para la amplificación de la región SCR entre la muestra objetivo y el ADN de referencia.

$$\Delta Cq (\text{SCR}) = Cq (\text{SCR, muestra objetivo}) - Cq (\text{SCR, ADN de referencia})$$

3. **Cálculo de $\Delta\Delta Cq$:** representa la diferencia entre la cantidad de telómeros y la cantidad de la región SCR en la muestra objetivo en comparación con la muestra de referencia.

$$\Delta\Delta Cq = \Delta Cq (\text{TEL}) - \Delta Cq (\text{SCR})$$

4. **Cálculo de la longitud relativa de telómeros de la muestra objetivo en comparación con el ADN de referencia:**

$$\text{Longitud relativa} = 2^{-\Delta\Delta Cq}$$

5. **Cálculo de la longitud total por célula diploide:** se utilizó la longitud conocida de los telómeros en la muestra de referencia para calcular la

longitud total de los telómeros en la muestra objetivo. Esta estimación se basa en la relación de expresión relativa representada por $2^{-\Delta\Delta Cq}$, dividida por el número de extremos cromosómicos en una célula diploide (92) para obtener la longitud promedio de los telómeros en cada extremo cromosómico.

$$\text{Longitud total} = (1.23 \pm 0.09 \text{ Mb}) \times 2^{-\Delta\Delta Cq}$$

/92 extremos cromosómicos (23 cromosomas x 4 extremos c/u = 92)

7.7 Análisis estadísticos y bioinformáticos

7.7.1 Determinación de la frecuencia alélica y genotípica

La frecuencia genotípica se determinó calculando el número de genotipos de cada variante genética, contando cuántas veces aparece en la población de estudio, y se calcula la frecuencia mediante la división del número de veces que aparece un genotipo específico *NAF1* rs7675998 G/G, A/G y A/A cada uno entre el total de muestras estudiadas. Posteriormente se calcula la frecuencia alélica, es decir, la frecuencia del alelo A y el alelo G, siguiendo la ecuación del binomio cuadrado perfecto $p^2 + 2pq + q^2 = 1$, de esta manera es posible determinar la frecuencia alélica.

Para cada variante genética, es decir, SNV (Variante de un Solo Nucleótido), el alelo de referencia es aquel que se encuentra en mayor frecuencia en la población y el alelo alternativo, comúnmente denominado MAF (Frecuencia del Alelo Menor) es aquel que se encuentra en menor proporción en la población⁵⁸.

Estos cálculos se realizaron mediante el software PLINK 1.9 v1.07⁵⁹. Los datos se organizaron en archivos de texto plano con las extensiones PED y MAP que lee el software PLINK. El archivo PED comprende seis columnas, en donde se identifica familia, individuo, padres, género, información del fenotipo y del genotipo de la variante, mientras que el archivo MAP se compone de cuatro columnas que detallan la ubicación precisa de la variante en el genoma, incluyendo el cromosoma,

identificadores, la distancia genética en centimorgans y la posición en pares de bases.

7.7.2 Comparación de la frecuencia alélica con otras poblaciones continentales

Se efectuó una comparación de las frecuencias alélicas entre la población mexicana versus otras poblaciones continentales. La información para estas últimas fue extraída del proyecto 1000 Genomas y se incluyeron a las poblaciones:

- MXL (mexicanos de Los Ángeles)
- CEU (europeos del norte de Utah)
- CHB (chinos de Han Beijing)
- YRI (yorubas en Ibadan Nigeria)

Este análisis se realizó mediante una Chi cuadrada (χ^2) para examinar las diferencias en las frecuencias alélicas entre la población mexicana y las poblaciones mencionadas, en el software PLINK 1.9 v1.07, asumiendo una diferencia estadísticamente significativa si $p < 0.05$.

7.7.3 Análisis del Equilibrio de Hardy Weinberg (HWE)

El equilibrio de Hardy-Weinberg se define como una relación teórica entre las proporciones relativas de los alelos y las frecuencias de los diferentes genotipos en la población. Su determinación ofrece información sobre la distribución genética, ya que indica la frecuencia de los alelos y de los genotipos de una determinada variante para una población.

Este equilibrio se expresa mediante la ecuación $p^2 + 2pq + q^2 = 1$, donde p y q representan las frecuencias alélicas y p^2 , $2pq$ y q^2 las frecuencias genotípicas respectivas, esta ecuación refleja las expectativas teóricas para las frecuencias de genotipos en una población estable siempre y cuando cumplan ciertas

condiciones, detectando así posibles influencias evolutivas en la población que pudieran afectar estas frecuencias.

7.7.4 Descripción de las variables clínicas de la población y clasificación de longitud de telómeros

Se consideró una base de datos con información clínica y demográfica para la cual se realizaron análisis estadísticos descriptivos como la normalidad de 685 muestras que cuentan con dicha información.

Para determinar normalidad se empleó la prueba de Shapiro-Wilk para las variables edad (años), estatura (m), peso (kg), índice de masa corporal (kg/m^2), glucosa (mg/dL), colesterol total (mg/dL), colesterol HDL (mg/dL), colesterol LDL (mg/dL), triacilglicéridos (mg/dL), presión arterial sistólica, diastólica, presión de pulso (mmHg) y la frecuencia cardiaca (lpm), asumiendo que la variable presentaba una distribución normal si el valor de $p > 0.05$. En el caso de no cumplir los criterios de normalidad, y para poder realizar comparación estadística entre grupos se utilizó la prueba no paramétrica U de Mann-Whitney.

Los datos de longitud de telómeros se expresaron en kb y se calcularon los coeficientes de correlación de Pearson para describir la relación entre la longitud de los telómeros y los niveles de presión arterial sistólica y diastólica.

Posteriormente se categorizó en cuartiles clasificando en telómeros cortos $Q1 < 5.0$ kb, medianos $Q2 < 6.6$ kb y largos $Q3 > 8.2$ kb para analizar de manera más detallada cómo las distintas longitudes de telómeros influyen en la relación con los niveles de presión arterial.

7.7.5 Selección de variables clínicas, antropométricas y farmacológicas a incluir en los modelos matemáticos

Es posible determinar si existen relaciones genotipo-fenotipo mediante modelos de regresión lineal considerando al fenotipo o la variable de análisis (variable dependiente) como un conjunto de datos continuos para los cuales se desarrollan modelos lineales o bien como variable categórica para estos últimos se desarrollan modelos logísticos.

Ambos modelos deben considerar variables confusoras también llamadas covariantes, esto debido a que el fenotipo de estudio (hipertensión, presión arterial sistólica y diastólica) es multifactorial y los parámetros determinantes para el fenotipo deben considerarse dentro de la asociación.

La población de estudio tiene varios parámetros clínicos, que en parte informan sobre el estado del paciente hipertenso, aquí contamos con 34 de ellas que podrían formar parte de los modelos de asociación como variables confusoras, pero muchas de ellas están relacionadas, ya sea, matemática o fisiológicamente, de tal forma, que es necesario seleccionar aquellas que son independientes entre sí para generar modelos estadísticamente válidos.

Para ello se empleó una regresión Lasso, la cual, asigna pesos a las variables, eliminando aquellas con menor influencia en el fenotipo y priorizar aquellas que tienen un impacto significativo, sobre la variable de estudio, en este caso, los niveles de presión arterial sistólica y diastólica.

Todas las variables antropométricas, clínicas y farmacológicas se sometieron a este análisis de regresión Lasso mediante el software R versión 3.6.3⁶⁰ La elección se basa en buscar el valor de Error Cuadrático Medio (RMSE) más bajo, a lo largo de un intervalo de 1000 regresiones. A partir de este proceso, se definen las variables independientes con una mayor probabilidad de impacto en la presión arterial e independientes entre sí. En la **Tabla 8** se aprecian las variables incluidas en los modelos.

Tabla 8. Variables antropométricas, clínicas y farmacológicas seleccionadas mediante una regresión Lasso

Variables clínicas y antropométricas	Variables farmacológicas
Sexo	MW
Edad	Número de fármacos de la clase IECA
IMC	Número de fármacos de la clase BCC
Glucosa	Número de fármacos de la clase ARA II
Triacilglicéridos	Número de fármacos hipoglucemiantes
Colesterol total	Número de fármacos hipolipemiantes
Colesterol HDL	Número de fármacos diuréticos
Frecuencia cardiaca	Número de fármacos AINES

IMC, Índice de Masa Corporal; HDL, Lipoproteínas de Alta Densidad; MW, Morisky Green (adherencia al tratamiento), IECA, Inhibidor de la Enzima de Conversión de la Angiotensina; BCC, Bloqueadores de Canales de Calcio; ARA II, Antagonistas del Receptor de Angiotensina II, AINES, Antiinflamatorios no Esteroideos.

La consideración de estos parámetros favorece que los modelos se ajusten de manera más exacta a la realidad de un individuo, destacando características clínicas y farmacológicas relacionadas con la presión arterial.

7.7.6 Desarrollo de modelos matemáticos de asociación genotipo-fenotipo

El objetivo último de este estudio fue determinar si existe una asociación genotipo-fenotipo entre las variantes *NAF1* rs7675998, *TERC* rs10936599, y la longitud de telómeros sobre la presión arterial sistólica y diastólica, tomando en cuenta las variables clínicas del paciente. Este análisis se llevó a cabo mediante dos enfoques:

1. Regresión Logística Multivariable: En este modelo, la presión arterial se definió como categórica, dividiendo la población en dos, en individuos con presión sistólica y diastólica controlada (<140/90 mmHg) y no controlada

($\geq 140/90$ mmHg). Esta perspectiva nos permite evaluar la asociación genotipo-fenotipo en términos de la probabilidad de tener la presión arterial bajo control.

2. Regresión Lineal Multivariable: la presión arterial como variable continua, ofreciendo una visión más detallada y cuantitativa de la relación genotipo-fenotipo. Este modelo nos permite entender cómo las variantes genéticas y la longitud de los telómeros se relacionan con los niveles específicos de presión arterial sistólica y diastólica.

Ambos modelos consideran la contribución de los dos alelos de las variantes al fenotipo, siguiendo el modelo aditivo del software PLINK 1.9 v1.07. Este modelo asume que cada alelo contribuye de manera aditiva al fenotipo.

La ecuación genérica del modelo de asociación ajustado es la siguiente:

$$\text{Presión arterial sistólica} = \beta_0 + \beta_1 \text{ SNP}_1 + \beta_2 \text{ SNP}_2 + \beta_3 \text{ TL} + \beta_4 \text{ edad} + \beta_5 \text{ sexo} + \beta_6 \text{ frecuencia cardiaca} + \beta_7 \text{ IMC} + \beta_8 \text{ glucosa} + \beta_9 \text{ triglicéridos} + \beta_{10} \text{ colesterol} + \beta_{11} \text{ C-HDL} + \beta_{12} \text{ ARA II} + \beta_{13} \text{ IECA} + \beta_{14} \text{ BCC} + \beta_{15} \text{ hipoglucemiantes} + \beta_{16} \text{ hipolipemiantes} + \beta_{17} \text{ MW} + \beta_{18} \text{ diuréticos}$$

$$\text{Presión arterial diastólica} = \beta_0 + \beta_1 \text{ SNP}_1 + \beta_2 \text{ SNP}_2 + \beta_3 \text{ TL} + \beta_4 \text{ edad} + \beta_5 \text{ sexo} + \beta_6 \text{ frecuencia cardiaca} + \beta_7 \text{ IMC} + \beta_8 \text{ glucosa} + \beta_9 \text{ triglicéridos} + \beta_{10} \text{ colesterol} + \beta_{11} \text{ C-HDL} + \beta_{12} \text{ ARA II} + \beta_{13} \text{ IECA} + \beta_{14} \text{ BCC} + \beta_{15} \text{ hipoglucemiantes} + \beta_{16} \text{ hipolipemiantes} + \beta_{17} \text{ MW} + \beta_{18} \text{ diuréticos}$$

En las ecuaciones, el fenotipo, ya sea como variable categórica o continua, se establece como la variable dependiente. Este trabajo busca identificar asociaciones entre variantes genéticas, longitud de telómeros y presión arterial. Por ende, se desarrollaron dos modelos independientes: uno para la presión arterial sistólica y otro para la presión diastólica.

β_0 representa el intercepto del modelo lineal, que es la estimación inicial del fenotipo cuando todas las variables explicativas son cero. β_1 y β_2 corresponden al genotipo de la variante (*NAF1* rs7675998 G/G, A/G o A/A, *TERC* rs10936599 C/C, T/C o T/T), mientras que β_3 - β_{18} representan las covariantes, mostrando cómo influyen en el fenotipo.

8 Resultados

8.1 Características demográficas y clínicas en la población de estudio

Se analizaron las muestras de 685 adultos mayores de la COSFAMM IMSS, de los cuales el 45.26 % eran hombres y 54.74 % mujeres con una mediana de edad de 69 y 68 años respectivamente. En la **Tabla 9**, se describen las características de la población incluyendo información antropométrica y clínica. Se llevó a cabo una comparación entre las medianas de hombres y mujeres, demostrando diferencias estadísticamente significativas en variables, tales como, altura (m) y peso (kg), niveles plasmáticos de colesterol total (mg/dL), colesterol HDL (mg/dL), colesterol LDL (mg/dL), así como, en los niveles de la presión arterial sistólica y diastólica (mmHg).

Tabla 9. Características clínicas de la población de estudio

	Hombres N=310	Mujeres N=375	Todos N=685	Valor de p
Edad (años)	69 (60-97)	68 (60-97)	68 (60-97)	NS
Peso (kg)	72.45 (45-123.5)	64.60 (35.6-123.6)	68.3 (35.6-123.6)	<0.0001*
Altura (m)	1.63 (1.39-1.81)	1.53 (1.12-1.78)	1.57 (1.12-1.81)	<0.0001*
IMC (kg/m²)	27.01 (18.8-42.90)	27.24 (14.4-51.35)	27.2 (14.4-51.35)	NS
Glucosa (mg/dL)	96 (18-780)	95 (44-426)	96 (18-780)	NS
Triacilglicéridos (mg/dL)	143.50 (36-582)	146 (52-780)	146 (36-780)	NS
Colesterol total (mg/dL)	182 (64-576)	193 (94-359)	189 (64-576)	<0.0001*
C-HDL (mg/dL)	44.15 (20.4-153)	51 (16-100)	47.8 (16-153)	<0.0001*
C-LDL (mg/dL)	105.3 (23-392)	114 (24-247)	110 (23-392)	0.0017*
PAS (mmHg)	132 (94-198)	130 (79-217)	130 (79-217)	0.0279*
PAD (mmHg)	78 (49-134)	76 (24-119)	77 (24-134)	0.0485*
PP (mmHg)	55 (14-124)	52 (14-115)	67 (40-118)	NS

Frecuencia cardiaca (lpm)	68 (40-114)	68 (44-118)	68 (40-118)	NS
----------------------------------	----------------	----------------	----------------	----

*IMC, Índice de Masa Corporal; C-HDL, Lipoproteínas de Alta Densidad; C-LDL, Lipoproteínas de Baja Densidad; PAS, Presión Arterial Sistólica; PAD, Presión Arterial Diastólica; PP, Presión de Pulso; lpm, latidos por minuto; *Diferencia significativa considerando un valor de $p < 0.05$*

8.2 Análisis de extracción de ADN

Se evaluó la calidad y pureza del ADN mediante espectrofotometría, las muestras presentaron condiciones de pureza óptima respecto a los índices A230/260 entre 1.8 y 2.2 y A260/280 ~ 1.8 . Posteriormente, se cuantificó el ADN y se realizaron diluciones para alcanzar una concentración final de 50 ng/ μ L, con las que se realizó el análisis de integridad mediante electroforesis en geles de agarosa al 1 %. En la **Figura 10** se observa la integridad de 38 muestras representativas con una banda bien definida cerca del pozo de depósito, lo que indica que el ADN se encuentra en un estado aceptablemente íntegro, con un tamaño alrededor de 10,000 pares de bases (pb).

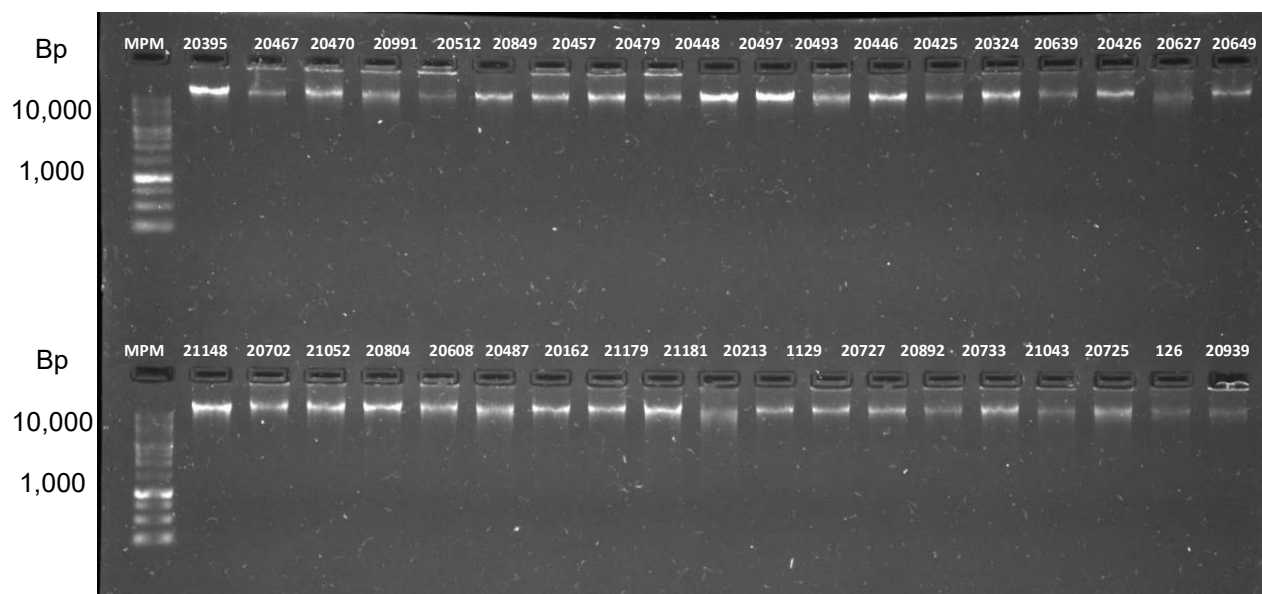


Figura 10. Integridad del ADN genómico extraído de muestras sanguíneas. Realizado en gel de agarosa 1 % teñido con SYBR Safe DNA Gel Stain 10000X, se corrió a 60 volts por 50 minutos. MPM: Marcador de Peso Molecular; Bp: pares de bases. En la parte superior del pozo se indica el folio de la muestra. El ADN es genómico por ello presenta un peso molecular mayor a 10 mil pares de bases (pb).

8.3 Frecuencia alélica y genotípica de *NAF1* rs7675998 y *TERC* rs10936599

El ADN se sometió a análisis de genotipificación para estas variantes genéticas utilizando sondas TaqMan y a través de microarreglos. A partir de ello se obtuvieron los genotipos en 1651 muestras y se calcularon las frecuencias alélicas y genotípicas de *NAF1* rs7675998 A>G y *TERC* rs10936599 C>T, los resultados se presentan en la **Tabla 10** y **11**.

Las tablas presentan la Frecuencia del Alelo Menor (MAF) para cada variante genética en la población de 1651 individuos mexicanos, que indica la prevalencia del alelo menos común en la población. Las dos variantes se encuentran en equilibrio de Hardy-Weinberg (HWE), es decir, las proporciones de los diferentes genotipos de la población no están afectadas por factores evolutivos, los genotipos están en las frecuencias esperadas p^2 , $2pq$ y q^2 y se dice que la población está en equilibrio, sin haber deriva génica o efecto fundador para estos genotipos.

Tabla 10. Frecuencia alélica y genotípica de *NAF1* rs7675998 en población mexicana

SNV	Población n	<i>NAF1</i>				HWE Valor de p
		MAF (%)	Genotipo n (%)			
		A	G/G	A/G	A/A	
rs7675998 A>G	1651	20.6	1040 63.04	538 32.54	73 4.42	0.883

SNV, Variante de un Solo Nucleótido; MAF, Frecuencia del Alelo Menor; n: tamaño de la población HWE, Equilibrio de Hardy Weinberg

Tabla 11. Frecuencia alélica y genotípica de la variante genética *TERC* rs10936599 en población mexicana

SNV	Población n	<i>TERC</i>				HWE Valor de p
		MAF (%)		Genotipo n (%)		
		T	C/C	T/C	T/T	
rs10936599 C>T	1651	49.9	410	835	406	0.657
			24.88	50.54	24.58	

SNV, Variante de un Solo Nucleótido; MAF, Frecuencia del Alelo Menor; n: tamaño de la población; HWE, Equilibrio de Hardy Weinberg.

La frecuencia alélica (MAF) de *NAF1* rs7675998 A>G, es del 20.6 %. En cuanto a la frecuencia genotípica, el 63.04 % es homocigoto G/G, el 32.54 % son heterocigotos A/G y el 4.42 % de la población son homocigotos A/A. Por otro lado, la frecuencia alélica (MAF) de *TERC* rs10936599 C>T, es de 49.88 %. En la proporción genotípica el 50.54 % son heterocigotos T/C, el 24.88 % es homocigoto C/C y 24.58 % de la población es homocigoto T/T, representado en la **Figura 11**.

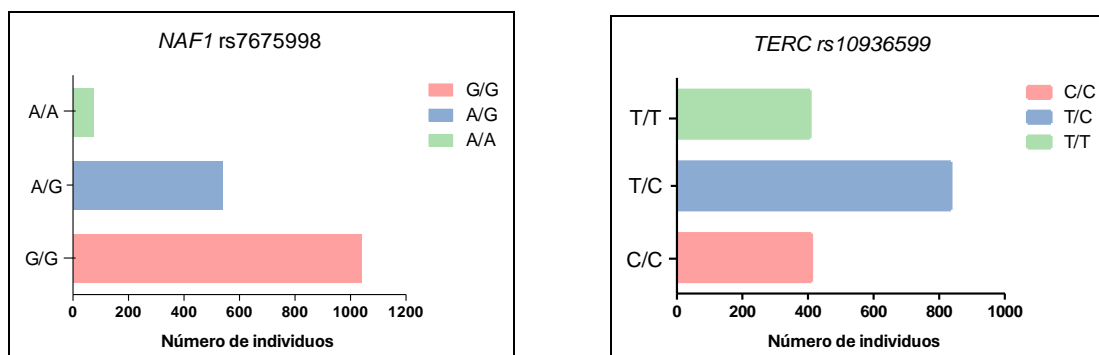


Figura 11. Distribución de la frecuencia genotípica de *NAF1* rs7675998 (izquierda) y *TERC* rs10936599 (derecha) en población mexicana

Una vez obtenidas las frecuencias alélicas y genotípicas se compararon las frecuencias del alelo menor (MAF), en la población mexicana vs. las poblaciones ancestrales para México incluyendo, CEU (europeos del Norte de Utah) N=183, CHB (chinos de Han Beijing) N=108, y YRI (yorubas en Ibadan Nigeria) N=186. Estos resultados también se comparan con otra población de mexicanos mestizos, la cual es parte del estudio de los 1000 genomas y se conoce como MXL (mexicanos

de Los Ángeles) N=107. Las **Tablas 12 y 13** muestran los resultados de estas comparaciones.

La frecuencia alélica de la variante *NAF1* rs7675998 no revela diferencias estadísticamente significativas ($p < 0.05$) en comparación con estas poblaciones continentales.

Sin embargo, para *TERC* rs10936599 la frecuencia del alelo menor (MAF) de *TERC* rs10936599 muestra diferencias estadísticamente significativas al compararse con MXL, CHB, CEU y YRI, evidenciando variaciones importantes en la distribución alélica. Por ejemplo, en nuestra población de estudio, la variante *TERC* rs10936599 está presente en un 49.9 %, lo cual es el doble que en población caucásica y 20 % mayor a mexicanos mestizos de Los Ángeles. Cabe señalar que los individuos con ancestría CHB presentan esa variante casi en un 60 % lo cual nos hace sospechar que la alta frecuencia en nuestra población podría tener influencia importante de este componente.

Tabla 12. Comparación de la frecuencia alélica de la variante *NAF1* rs7675998 en población mexicana con otras poblaciones continentales

<i>NAF1</i> rs7675998		
Población	MAF (A)	Valor de p
Mexicanos (este estudio)	0.2076	
MXL	0.2188	0.6980
CHB	0.2222	0.5517
CEU	0.1602	0.1227
YRI	0.1910	0.6510

MXL, mexicanos de Los Ángeles; CHB, chinos de Han Beijing; CEU, europeos del Norte de Utah; YRI, yorubas en Ibadan Nigeria; Prueba estadística de chi cuadrada valor de $p < 0.05$

Tabla 13. Comparación de la frecuencia alélica de la variante *TERC* rs10936599 en población mexicana con otras poblaciones continentales

<i>TERC</i> rs10936599		
Población	MAF (T)	Valor de p
Mexicanos (este estudio)	0.4988	
MXL	0.4141	0.0354*
CHB	0.5922	0.0290*
CEU	0.2576	2.145 x 10 ⁻¹¹ *
YRI	0.0168	8.369 x 10 ⁻³⁶ *

MXL, mexicanos de Los Ángeles; *CHB*, chinos de Han Beijing; *CEU*, europeos del Norte de Utah; *YRI*, yorubas en Ibadan Nigeria; *Prueba estadística de chi cuadrada valor de $p < 0.05$

8.4 Caracterización de la longitud de telómeros en la población de estudio

Los resultados de la longitud de telómeros presentan una alta variabilidad interindividual, se observa un rango entre 0.12 y 30 kb. Estos valores no siguen una distribución normal, por lo que se aplicó una transformación logarítmica para lograr una aproximación a la normalidad, y así poder realizar los análisis estadísticos con la presión arterial (**Figura 12**).

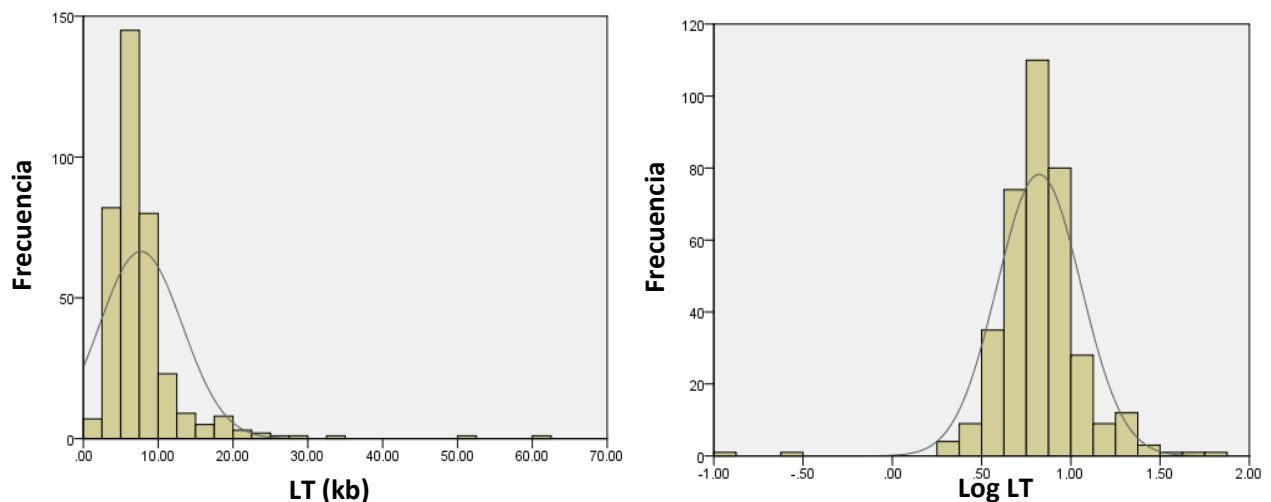


Figura 12. Distribución de la longitud de telómeros *LT* en adultos mayores, representada en kb (izquierda) y su transformación logarítmica *Log LT* (derecha)

8.5 Relación entre la longitud de telómeros y los genotipos de *NAF1* rs7675998 y *TERC* rs10936599

Previo a investigar la asociación entre las variantes genéticas y la presión arterial, analizamos la relación entre la longitud de telómeros y los genotipos de las variantes de interés en este estudio: *NAF1* rs7675998 y *TERC* rs10936599 (**Figuras 13-14**).

Observamos que la longitud de los telómeros entre los genotipos G/G, A/G y A/A de *NAF1* rs7675998 es de 6.79, 6.64 y 5.83 kb respectivamente, aunque pacientes con el genotipo A/A tienen una menor LT, esta diferencia no es estadísticamente significativa comparado con los otros genotipos. Al analizar la variante *TERC* rs10936599, se observaron longitudes de telómeros entre 6.69, 6.57 y 6.75 kb para los diferentes genotipos T/T, T/C y C/C, respectivamente, es decir, la longitud de telómeros es similar entre los genotipos.

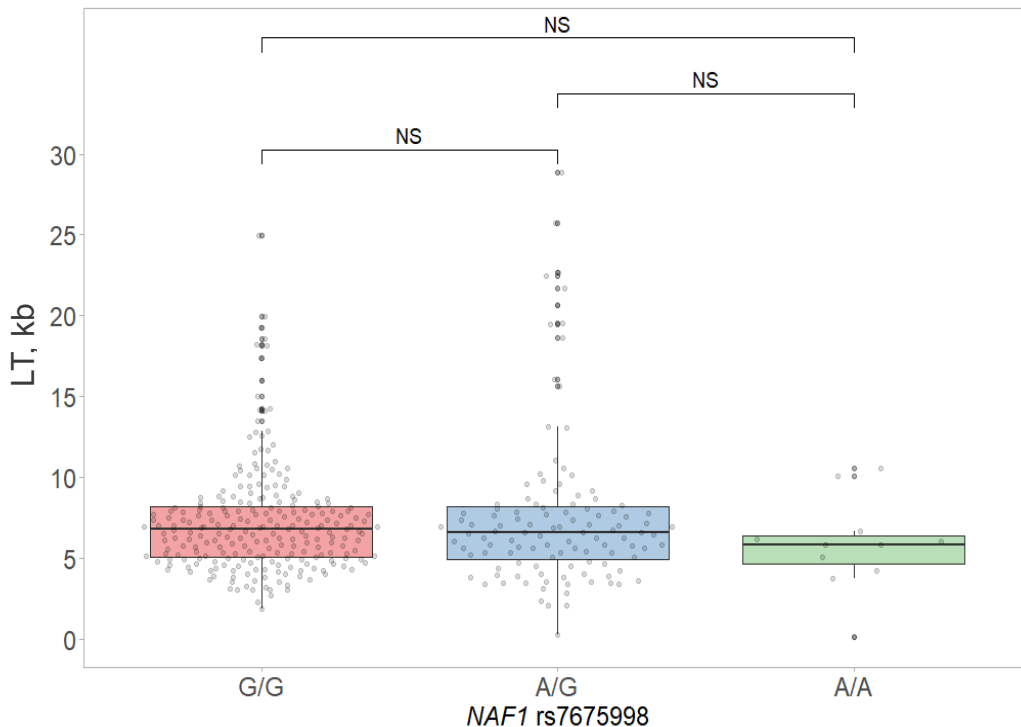


Figura 13. Relación de la longitud de telómeros según los genotipos de *NAF1* rs7675998; NS, no significativo

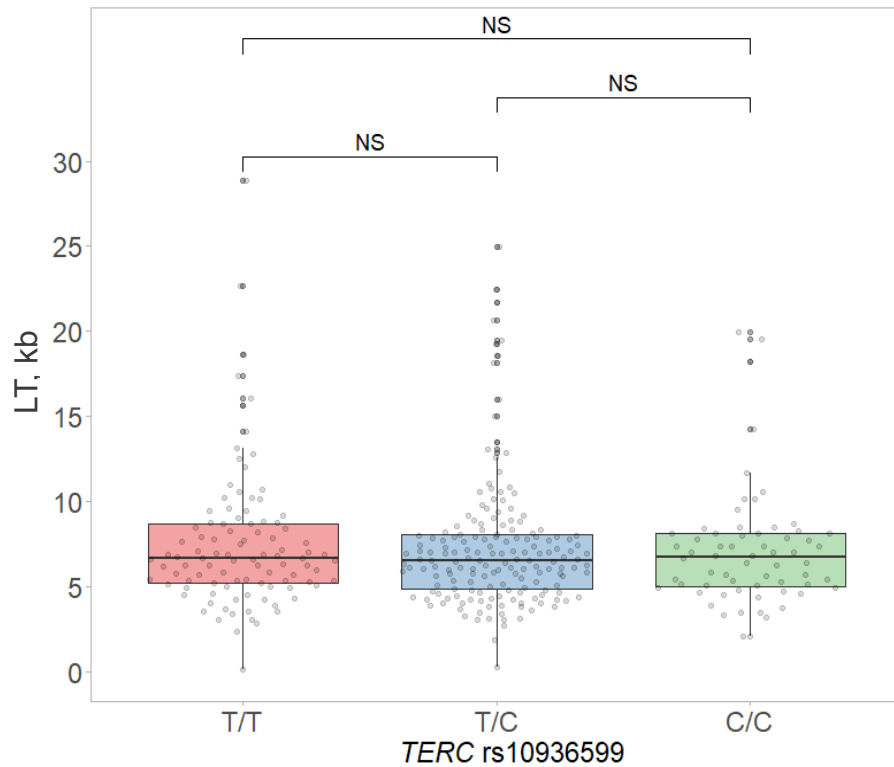


Figura 14. Relación de la longitud de telómeros según los genotipos de *TERC* rs10936599; NS, no significativo

8.6 Impacto de las variantes genéticas *NAF1* rs7675998 y *TERC* rs10936599 en la distribución de los niveles de presión arterial

Se presenta visualmente la relación entre las variantes *NAF1* rs7675998 y *TERC* rs10936599 con los niveles de presión arterial de acuerdo con el genotipo de cada paciente en las **Figuras 15-18**.

Los niveles de presión sistólica varían mínimamente en relación con los genotipos de la variante *NAF1* rs7675998. Por ejemplo, los pacientes homocigotos G/G y heterocigotos A/G presentan una media de 130 mmHg, mientras que los pacientes homocigotos A/A, la presión arterial sistólica es mayor en 4 mmHg, mostrando una media de 134 mmHg.

Los valores de p derivados de la comparación entre los niveles de presión sistólica en relación con los genotipos G/G vs. A/G, G/G vs. A/A y A/G vs. A/A no presentan diferencias estadísticamente significativas ($p > 0.05$). Estos resultados indican una homogeneidad en los niveles de presión arterial sistólica entre los genotipos evaluados.

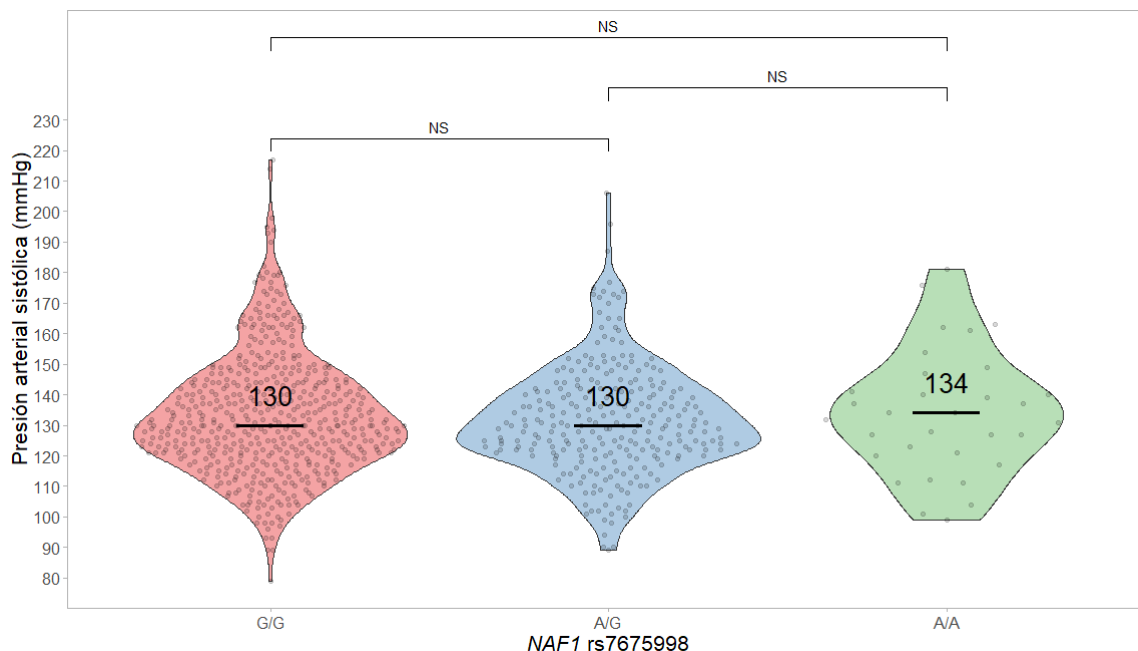


Figura 15. Distribución de los niveles de presión arterial sistólica según los genotipos de NAF1 rs7675998; NS, no significativo

En relación con la presión diastólica, no se observan diferencias estadísticamente significativas ($p < 0.05$) entre los genotipos. Al analizar a los pacientes, se aprecia que en NAF1 rs7675998 aquellos con genotipo G/G tienen una media de 77 mmHg, mientras que los heterocigotos A/G presentan una media de 78 mmHg, y los homocigotos A/A registran una media de 76 mmHg. Destaca una variación de 2 mmHg menos entre los genotipos G/G vs. A/A y G/G vs. A/G, pero sin alguna tendencia significativa.

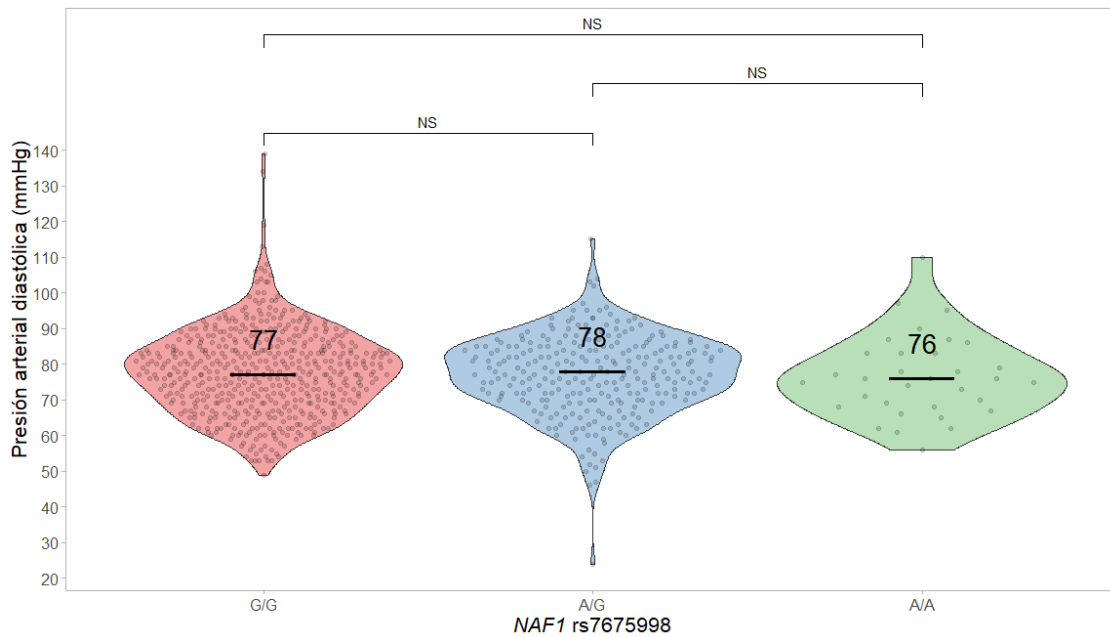


Figura 16. Distribución de los niveles de presión arterial diastólica según los genotipos de *NAF1* rs7675998; NS, no significativo

En relación con la variante *TERC* rs10936599, la presión sistólica de pacientes homocigotos T/T y C/C presentaron una media de 132 mmHg, mientras que pacientes heterocigotos T/C presentan una media ligeramente inferior de 129 mmHg, evidenciando una diferencia de 3 mmHg.

La comparación en *TERC* rs10936599 entre los pacientes con genotipo T/C y T/T reveló una diferencia estadística ($p=0.05$), sin embargo, la mayoría de los niveles de presión sistólica se encuentran alrededor de la media.

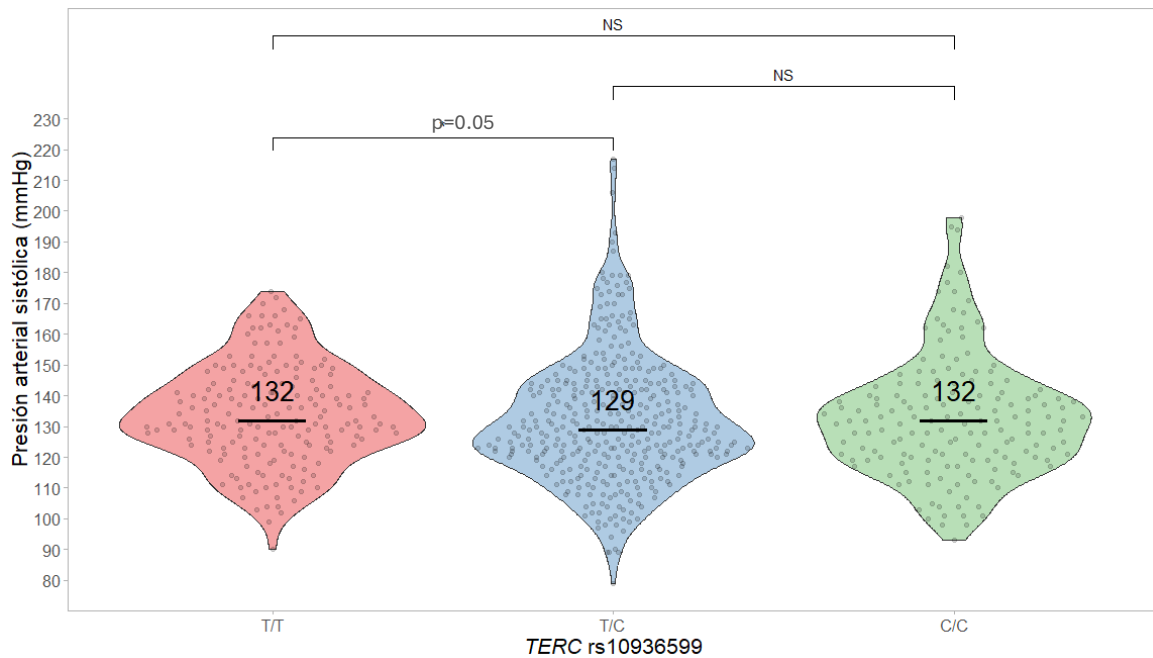


Figura 17. Distribución de los niveles de presión arterial sistólica según los genotipos de *TERC rs10936599*; NS, no significativo.

En cuanto a la presión diastólica, se observaron medias de 77 mmHg en los pacientes homocigotos T/T y heterocigotos T/C, mientras que los homocigotos C/C presentaron una media de 75 mmHg, reflejando una variación de 2 mmHg menos. Sin embargo, al comparar los niveles de presión diastólica entre los genotipos en la variante *TERC rs10936599*, no se identificaron diferencias significativas ($p > 0.05$).

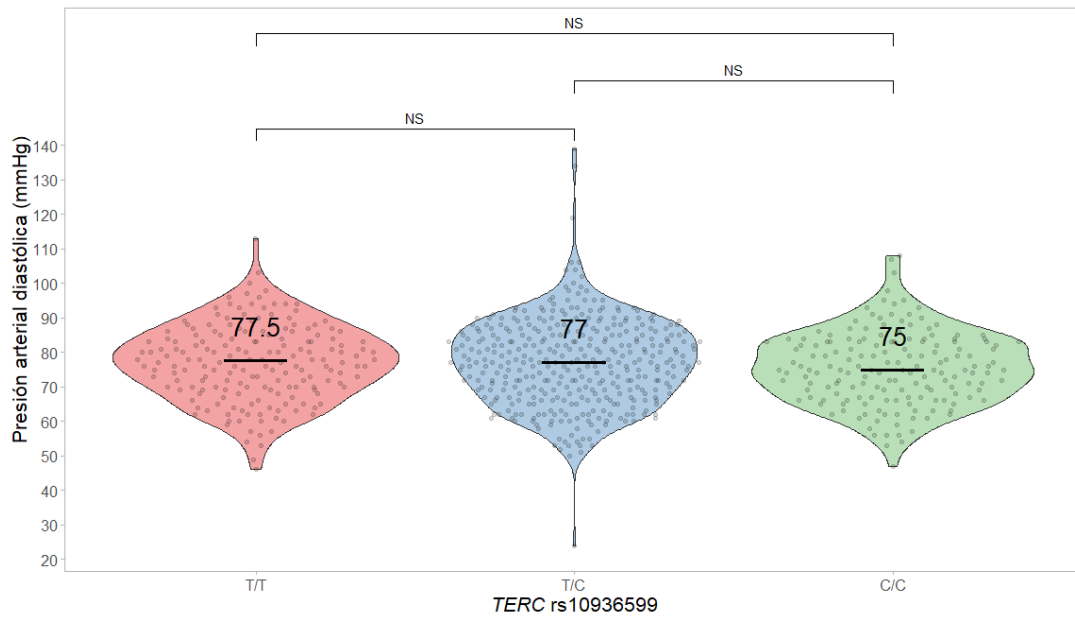


Figura 18. Distribución de los niveles de presión arterial diastólica según los genotipos de TERC rs10936599; NS, no significativo

8.7 Relación entre la longitud de telómeros y la presión arterial

Uno de los objetivos del presente estudio fue identificar si existe una relación entre la longitud de telómeros y la presión arterial.

Como primer acercamiento se evaluó una correlación matemática entre la longitud de telómeros y la presión arterial a través de la prueba de correlación de Pearson, abajo representada por un mapa de calor (heatmap) en la **Figura 19**. En esta se observa que no hay correlación entre la longitud de telómeros (LT) y los niveles de presión arterial sistólica (PAS) ni diastólica (PAD).

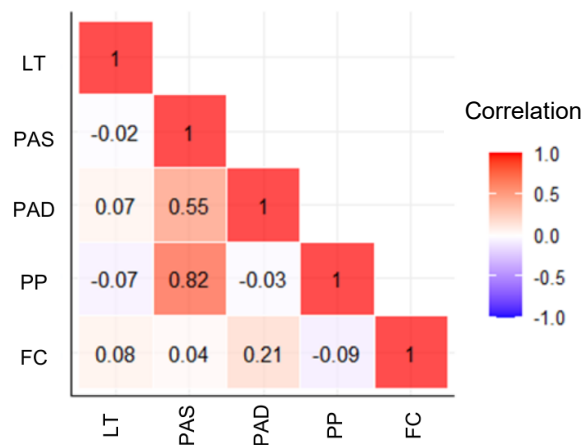


Figura 19. Correlación entre la longitud de telómeros y la presión arterial en adultos mayores; LT, longitud de telómeros; PAS, presión arterial sistólica; PAD, presión arterial diastólica, PP, presión de pulso; FC, frecuencia cardíaca.

8.8 Clasificación entre la longitud de los telómeros y los niveles de presión arterial

Hasta ahora pareciera claro que no hay una correlación directa entre valores continuos de la presión arterial con valores continuos de la longitud de telómeros.

Para profundizar en este análisis se estratificaron la longitud de telómeros en tres grupos según su longitud.

Se clasificó la longitud de telómeros (LT) en tres grupos de acuerdo con un análisis de distribución de cuartiles en telómeros cortos <5.0 kb, medianos <6.6 kb y largos

>8.3 kb y se realizaron análisis de comparación entre grupos y las variables clínicas presión arterial sistólica y diastólica con la prueba de Kruskal-Wallis.

Entre las variables clínicas relacionadas con la presión arterial se encontró una diferencia estadísticamente significativa ($p=0.0407$) entre la presión sistólica y los telómeros cortos, medianos y largos ya que se observa que los pacientes con telómeros cortos (<5.0 kb) y medianos (<6.6 kb) tienen niveles de presión de 130 y 135 mmHg respectivamente, en contraste telómeros más largos (>8.3 kb) exhiben niveles de presión sistólica de 129 mmHg, sin embargo, no se observa una tendencia direccionada específica entre los niveles de presión y telómeros cortos o largos, lo que impide inferir una asociación entre telómeros largos y presión arterial controlada como puede observarse en la **Tabla 14**.

Tabla 14. Comparación de la longitud de telómeros (cortos, medianos y largos) y la presión arterial

	Telómeros cortos Q1<5.0 kb	Telómeros medianos Q2<6.6 kb	Telómeros largos Q3>8.3 kb	Valor de p
PAS, mmHg	133 (79-195)	135 (98-206)	129 (89-198)	0.0407*
PAD, mmHg	79 (53-108)	78 (24-134)	76 (47-113)	0.8489
PP, mmHg	52 (17-105)	54 (19-115)	53 (20-124)	0.7315
Frecuencia cardiaca (lpm)	68 (40-126)	67 (40-101)	70 (47-118)	0.6457

*PAS, presión arterial sistólica; PAD, presión arterial diastólica; PP, presión de pulso; lpm, latidos por minuto; *Diferencia significativa valor de $p<0.05$. Existe una diferencia entre la longitud de telómeros agrupada en cortos vs. largos y la presión sistólica, pero sin una tendencia clara la baja o alta.*

Los resultados obtenidos hasta ahora no identificaron una tendencia específica que caracterice esta variación en los niveles de la presión arterial. La hipertensión es un fenotipo sumamente complejo aunado a la alta variabilidad principalmente debida a la edad en esta población de estudio. Los fenotipos como la presión arterial y enfermedades crónicas degenerativas se consideran multifactoriales y poligénicas.

Es por eso, por lo que, para poder explicar en parte los factores de esta variabilidad es necesario considerar el mayor número de variables clínicas, ambientales y genéticas posibles.

Así, el siguiente análisis contempló la inclusión de todas las variables capturadas de esta población de estudio para determinar su impacto en la presión arterial sistólica y diastólica. Para ello se construyeron modelos logístico y lineal, integrando las variantes genéticas, la longitud de telómeros y las variables clínicas independientes seleccionadas resultado de la regresión Lasso.

8.9 Resultados obtenidos de los modelos de asociación genotipo-fenotipo

1) Modelo de asociación logístico para la presión diastólica

Para examinar a los pacientes con presión arterial diastólica controlada (<90 mmHg) y no controlada (≥ 90 mmHg), el modelo logístico determinó la relación entre las variantes genéticas, la longitud de telómeros y las variables clínicas estimando la probabilidad de tener la presión diastólica controlada o no controlada esta última como variable categórica. La significancia de esta asociación se evaluó mediante el cociente de riesgo (OR) del inglés y su intervalo de confianza al 95 %.

Se encontró una asociación significativa aunque baja (OR 0.3146, 95 % CI 0.14 – 0.66) $p=0.0025$) entre la variante *NAF1* rs7675998 y el control de la presión arterial diastólica, es decir, pacientes con el alelo A pueden presentar una variación entre el 2 y 10 % en valores de presión arterial diastólica este efecto es mínimo y se confirma en la **Figura 15**, en la que homocigotos para el alelo menor parecen tener 2 mmHg menos en PAD comparado con aquellos homocigotos con el alelo de referencia confirmando las características poligénicas del fenotipo.

Entre las diversas variables clínicas evaluadas en el modelo, la frecuencia cardiaca mostró una contribución significativa hacia la presión arterial diastólica ($p = 0.001$).

Este resultado tiene relevancia como un factor importante que contribuye de manera significativa a la variabilidad observada en la presión arterial diastólica.

Además, el número de antihipertensivos, prescritos y la administración de Inhibidores de la Enzima Convertidora de Angiotensina (IECA) se asoció negativamente ($p=0.0083$) con la presión diastólica. Lo que sugiere que los pacientes que toman estos inhibidores tienen una menor probabilidad de presentar presión arterial diastólica no controlada de acuerdo con la información de la **Tabla 15**.

Tabla 15. Análisis de asociación: variantes genéticas, longitud de telómeros y variables clínicas con el control de la presión arterial diastólica

Presión Arterial Diastólica		
Controlada / No controlada (N = 289 / 80)		
Variables	Coefficiente (95 % IC)	Valor de p
NAF1 rs7675998	0.3146 (0.14-0.66)	0.0025*
TERC rs10936599	1.279 (0.79-2.05)	0.3075
Log TL	1.827 (0.38 - 8.59)	0.4454
Sexo	1.145 (0.58 - 2.24)	0.6924
Edad	1.006 (0.95 - 1.06)	0.8280
IMC	0.99 (0.91 - 1.07)	0.8011
Glucosa	1.001 (0.99 - 1.0)	0.7821
Triglicéridos	0.9967 (0.99 - 1.0)	0.1795
Colesterol	1.007 (0.99 - 1.0)	0.1415
C-HDL	0.9726 (0.94 - 1.0)	0.0941
Frecuencia cardiaca	1.04 (1.01 - 1.07)	0.0049*
MW	0.7841 (0.54 - 1.13)	0.1944
Número de Hipoglucemiantes	0.8677 (0.52 - 1.42)	0.5729
Número de Hipolipemiantes	1.171 (0.67 - 2.04)	0.5799
Número de AINE	0.9461 (0.57 - 1.55)	0.8262
Número de ARA II	0.6258 (0.29 - 1.30)	0.2126
Número de IECA	0.2596 (0.09 - 0.70)	0.0083*
Número de BCC	0.5921 (0.24 - 1.43)	0.2442
Número de Diuréticos	1.052 (0.43 - 2.51)	0.9096

Controlada <90 mmHg / No controlada ≥90 mmHg; IMC, Índice de Masa Corporal; C-HDL, Lipoproteínas de Alta Densidad; MW, Morisky Green (adherencia al tratamiento), IECA, Inhibidor de la Enzima de conversión de la Angiotensina; BCC, Bloqueadores de Canales de Calcio; ARA II, Antagonistas del Receptor de la Angiotensina II, AINES, Antiinflamatorios no Esteroideos. *Diferencia significativa considerando un valor de $p < 0.05$ sobre el control de PAD.

2) Modelo de asociación lineal para la presión diastólica

Mediante el modelo lineal investigamos la relación entre las variables genéticas, la longitud de telómeros y demás variables clínicas con los niveles de presión arterial diastólica, estos últimos representados por valores continuos. Los resultados, son consistentes con los obtenidos previamente en el modelo logístico, observando una asociación significativa entre la variante *NAF1* rs7675998 y los niveles de presión diastólica ($\beta=-2.472$, $p=0.039$), esto sugiere, que, por cada alelo menor (A) de la variante, se experimenta una disminución de 2.47 mmHg en la presión arterial diastólica.

Asimismo, la implementación de este modelo corroboró la influencia de la frecuencia cardíaca en los niveles de presión arterial diastólica, evidenciando una contribución significativa ($p<0.0001$), resultados observados en la **Tabla 16**. Es relevante destacar que el impacto de la variante *NAF1* rs7675998 es 10 veces mayor al de la frecuencia cardíaca sobre los niveles de la presión diastólica.

Tabla 16. Análisis de asociación: variantes genéticas, longitud de telómeros y variables clínicas con los niveles de presión arterial diastólica

Presión Arterial Diastólica		
Variables	Beta / Tamaño del efecto	Valor de p
NAF1 rs7675998	-2.472	0.0391*
TERC rs10936599	0.4058	0.6742
Log TL	-2.117	0.4593
Sexo	-1.95	0.1550
Edad	-0.1097	0.3202
IMC	0.2717	0.0752
Glucosa	-0.0015	0.9168
Triglicéridos	0.0088	0.3365
Colesterol	-0.0083	0.6305
C-HDL	0.0507	0.3946
Frecuencia cardiaca	0.225	<0.0001*
MW	-1.125	0.1028
Número de Hipoglucemiantes	-1.341	0.1761
Número de Hipolipemiantes	-0.2389	0.8339
Número de AINE	-0.3648	0.7034
Número de ARA II	-1.496	0.3181
Número de IECA	-1.258	0.486
Número de BCC	-1.798	0.2834
Número de Diuréticos	0.3192	0.8477

*IMC, Índice de Masa Corporal; C-HDL, Lipoproteínas de Alta Densidad; MW, Morisky Green (adherencia al tratamiento), IECA, Inhibidor de la Enzima de conversión de la Angiotensina; BCC, Bloqueadores de Canales de Calcio; ARA II, Antagonistas del Receptor de la Angiotensina II, AINES, Antiinflamatorios no Esteroideos. *Diferencia significativa considerando un valor de $p < 0.05$ sobre el control de PAD.*

Los modelos 3 y 4 son equivalentes a los modelos 1 y 2, respectivamente, pero aplicados a la presión arterial sistólica.

3) Modelo de asociación logístico para la presión sistólica

Para comprender la probabilidad de que los pacientes presenten presión sistólica controlada (<140 mmHg) o no controlada (\geq 140 mmHg), se empleó el modelo logístico.

Se identificó que la variable clínica con un impacto significativo fue la edad (OR, 1.065 95 % CI 1.02 - 1.10, $p=0.0021$), indicando que cada aumento en la edad cada año está asociado con un incremento en la probabilidad de que los pacientes tengan la presión sistólica no controlada, los datos cuantitativos de la regresión se encuentran en la **Tabla 17**.

Las variantes genéticas *NAF1* rs7675998 y *TERC* rs10936599 y la longitud de telómeros no se encontraron asociadas significativamente con el control de la presión sistólica ($p>0.05$).

Tabla 17. Análisis de asociación: variantes genéticas, longitud de telómeros y variables clínicas con el control de la presión arterial sistólica

Presión Arterial Sistólica		
Controlada / No controlada (N = 226 / 143)		
Variables	Coefficiente (95 % IC)	Valor de p
NAF1 rs7675998	0.7341 (0.47 - 1.13)	0.1660
TERC rs10936599	1.233 (0.86 - 1.74)	0.2402
Log TL	0.4452 (0.15 - 1.27)	0.1303
Sexo	0.8208 (0.50 - 1.34)	0.4314
Edad	1.065 (1.02 - 1.10)	0.0021*
IMC	1.036 (0.98 - 1.09)	0.2058
Glucosa	0.9992 (0.99 - 1.0)	0.7722
Triglicéridos	1.002 (0.99 - 1.0)	0.2940
Colesterol	1.002 (0.99 - 1.0)	0.5660
C-HDL	0.991 (0.96 - 1.01)	0.4115
Frecuencia cardiaca	1.001 (0.98 - 1.02)	0.9016
MW	0.9907 (0.77 - 1.26)	0.9406
Número de Hipoglucemiantes	1.184 (0.83 - 1.68)	0.3441
Número de Hipolipemiantes	0.8762 (0.57 - 1.32)	0.5328
Número de AINE	0.8791 (0.62 - 1.23)	0.4619
Número de ARA II	0.7697 (0.44 - 1.31)	0.3403
Número de IECA	0.7364 (0.38 - 1.41)	0.3578
Número de BCC	1.107 (0.60 - 2.01)	0.7384
Número de Diuréticos	1.036 (0.56 - 1.88)	0.9075

Controlada <140 mmHg / No controlada ≥140 mmHg; IMC, Índice de Masa Corporal; C-HDL, Lipoproteínas de Alta Densidad; MW, Morisky Green (adherencia al tratamiento), IECA, Inhibidor de la Enzima de conversión de la Angiotensina; BCC, Bloqueadores de Canales de Calcio; ARA II, Antagonistas del Receptor de la Angiotensina II, AINES, Antiinflamatorios no Esteroideos. *Diferencia significativa considerando un valor de $p < 0.05$ sobre el control de PAS.

4) Modelo de asociación lineal para la presión sistólica

La relación entre los niveles de presión sistólica y el resto de las variables clínicas y moleculares se evaluaron mediante un modelo lineal. Como se observó previamente, de todas las variables evaluadas dentro del modelo solo observamos un impacto de la edad ($\beta=0.628$, $p=0.001$) sobre la presión sistólica. En lo que respecta a las variantes genéticas *NAF1* rs7675998 y *TERC* rs10936599, así como la longitud de telómeros, no se observaron asociaciones significativas ($p>0.05$), tal como se muestra en la **Tabla 18**.

Tabla 18. Análisis de asociación: variantes genéticas, longitud de telómeros y variables clínicas con los niveles de presión arterial sistólica

Presión Arterial Sistólica		
Variables	Beta / Tamaño del efecto	Valor de p
NAF1 rs7675998	-2.222	0.2825
TERC rs10936599	1.164	0.4861
Log TL	-1.394	0.7782
Sexo	-2.199	0.3536
Edad	0.628	0.0010*
IMC	0.294	0.2653
Glucosa	-0.0020	0.9381
Triglicéridos	0.0113	0.4763
Colesterol	-0.0015	0.9578
C-HDL	-0.0169	0.8692
Frecuencia cardiaca	0.1216	0.1932
MW	-1.415	0.2351
Número de Hipoglucemiantes	-0.3771	0.8201
Número de Hipolipemiantes	2.388	0.1638
Número de AINE	-1.659	0.4000
Número de ARA II	0.8057	0.7558
Número de IECA	-1.741	0.5773
Número de BCC	0.1457	0.9599
Número de Diuréticos	2.121	0.4610

*IMC, Índice de Masa Corporal; C-HDL, Lipoproteínas de Alta Densidad; MW, Morisky Green (adherencia al tratamiento), IECA, Inhibidor de la Enzima de conversión de la Angiotensina; BCC, Bloqueadores de Canales de Calcio; ARA II, Antagonistas del Receptor de la Angiotensina II, AINES, Antiinflamatorios no Esteroideos. *Diferencia significativa considerando un valor de $p < 0.05$ sobre el control de PAS.*

9 Discusión

La hipertensión arterial es una de las principales causas de mortalidad en México y en el mundo al ser responsable de múltiples enfermedades cardiovasculares. La hipertensión es una enfermedad multifactorial que afecta aproximadamente a mil millones de personas en el planeta, y tiene una prevalencia de más del 60 % en adultos mayores. A pesar de la prescripción de diversas clases de medicamentos antihipertensivos el control de la presión arterial entre los adultos mayores sigue siendo subóptimo⁶¹⁻⁶³.

Dada la gravedad de la hipertensión y la acelerada tendencia de envejecimiento de la población en nuestro país, así como, la falta de guías farmacogenéticas para antihipertensivos, este proyecto se enfocó en explorar las posibles relaciones entre las variantes genéticas *NAF1* rs7675998 y *TERC* rs10936599, así como, la longitud de telómeros con los niveles de presión arterial en adultos mayores hipertensos pertenecientes a la Cohorte de Obesidad, Sarcopenia y Fragilidad de Adultos Mayores Mexicanos (COSFAMM) de Centro Médico Nacional Siglo XXI del IMSS.

La población de estudio representativa de los adultos mayores de la ciudad de México y zona metropolitana consta de hombres y mujeres con una media de edad de 68 años con diferencias significativas esperadas en el peso, talla e índice de masa corporal, así como, en los lípidos plasmáticos entre hombres y mujeres. Estos resultados respaldan investigaciones previas que han señalado variaciones en la distribución de lípidos y lipoproteínas entre ambos sexos. Tales variaciones se atribuyen a diversos factores, siendo uno de los más importantes, la genética y las hormonas sexuales, ya que, los cambios hormonales impactan en la síntesis de colesterol contribuyendo a estas variaciones⁶⁴.

También se confirmaron diferencias significativas en la presión arterial entre hombres y mujeres. De manera consistente, se ha comprobado que los hombres tienden a tener niveles de presión más elevados, especialmente en edades similares con su contraparte, estableciéndose esta variación desde la pubertad y persistiendo hasta la edad adulta. Sin embargo, es importante señalar que, tras la menopausia, etapa en la que se encuentra nuestra población de estudio, las

mujeres experimentan un aumento en la presión arterial, superando incluso a la de los hombres^{65,66}, particularmente observamos este comportamiento en la presión sistólica con un rango de presión más elevado para las mujeres (**Tabla 9**).

Previo al estudio de asociación genotipo-fenotipos, estudiamos las frecuencias alélicas y genotípicas de las dos variantes genéticas y se determinó si cumplían con el Equilibrio de Hardy-Weinberg (HWE). Estas variantes se eligieron pues se sabe impactan a la longitud de telómeros y un par de estudios en población China y caucásica sugiere su relación indirecta con la salud cardiovascular^{10,67-71}.

Determinamos la frecuencia alélica de estas variantes genéticas en un tamaño de muestra que supera los reportes previos para mexicanos, por lo que, este estudio contribuye a la caracterización genética de nuestra población. Ambas variantes, *NAF1* rs7675998 y *TERC* rs10936599, cumplieron con el HWE, lo que significa que las frecuencias alélicas y genotípicas permanecen en equilibrio en la población de estudio indicando que no hay fuerzas evolutivas, deriva génica, ni eventos que hayan impactado significativamente la variabilidad genética y modificando la frecuencia de estas variantes en la población mexicana⁷².

El Proyecto 1000 genomas ofrece el catálogo público más grande de variantes genéticas con frecuencias de al menos el 1 %, en poblaciones de Europa, África, Asia y América. En el presente proyecto se comparó la MAF de las variantes *NAF1* rs7675998 y *TERC* rs10936599 en población mexicana versus otras poblaciones continentales.

La frecuencia alélica de *NAF1* rs7675998 A>G fue del 20.76 %, esta es la primera vez que esta información es reportada en población mexicana, ya que los estudios previos se realizaron en poblaciones predominante en poblaciones chinas⁷³. La frecuencia aquí calculada fue comparada con las reportadas para poblaciones de MXL (mexicanos de Los Ángeles), CEU (europeos del norte de Utah), CHB (chinos de Han Beijing) y YRI (yorubas en Ibadán Nigeria) sin observar diferencias significativas y reportando una frecuencia similar a la de las otras poblaciones (**Tabla 12**, $p>0.05$).

Por otro lado, la variante *TERC* rs10936599 C>T está presente en la mitad de la población mexicana de estudio con una frecuencia de 49.9 %, al comparar este valor con la de otras poblaciones podemos observar que es 20 % más frecuente en esta población de estudio que en la población residente de Los Ángeles, MXL. Es posible que estas diferencias se deban al efecto fundador del grupo de mexicanos que migraron a EUA y ahora residen en Los Ángeles o bien a la localización geográfica de esta población MXL que radica en Los Ángeles y aun cuando tiene ascendencia mexicana ésta migró hace varias décadas y potencialmente ha experimentado mestizaje con poblaciones de la zona. Por otro lado, la población de estudio es mestizo mexicano procedente de la Ciudad de México y zona metropolitana. Por último, al comparar la frecuencia alélica de *TERC* rs10936599 con la población de CHB y YRI observamos que es también 50 % más frecuente en mexicanos que en esas poblaciones (**Tabla 13**, $p < 0.05$).

Estas observaciones destacan la considerable variabilidad genética de las frecuencias alélicas de ciertas variantes, en este caso, de *TERC* rs10936599 en la población mexicana del centro del país lo cual es de relevancia geográfica y potencialmente de salud al considerar la ascendencia de nuestros ancestros, que incluye contribuciones de Europa del Este y mezcla caucásica (española).

El alelo T de *TERC* rs10936599 no tiene un impacto funcional ya que esta variante no se encuentra en la región codificante de *TERC*, pero probablemente su asociación con la longitud de telómeros sea el resultado de un efecto en la expresión de *TERC* dada su función como RNA en el complejo de la telomerasa. Al tener esta variante más presente en el centro del país podemos inferir que existe una influencia de esta en la longitud de telómeros en nuestra población, aunque es posible que estas frecuencias cambien en individuos del norte y sureste del país.

Después de analizar las frecuencias y genotipos de las variantes *NAF1* rs7675998 y *TERC* rs10936599, se buscó relacionar la información genética con los niveles de presión arterial sistólica y diastólica.

La importancia del estudio de estas variantes y su relación con la presión arterial y la longitud de telómeros se fundamenta en un estudio de asociación de genoma completo (GWAS), donde se identificaron 7 loci asociados con la longitud de telómeros, entre los que se encontraban las variantes *NAF1* rs7675998 y *TERC* rs10936599 asociados con significancia estadística ($p < 5 \times 10^{-8}$)⁷⁴.

La caracterización de la longitud de los telómeros en la población de adultos mayores se analizó de acuerdo con la variabilidad de *NAF1* rs7675998 y *TERC* rs10936599, tal como se muestra en las **Figuras 13 y 14**. La longitud de telómeros es homogénea entre los diferentes genotipos para estas variantes, estos resultados son inesperados en comparación con las asociaciones reportadas en poblaciones europeas. Sin embargo, es fundamental tener en cuenta que la longitud de telómeros puede verse afectada por una variedad de factores, incluidos los genéticos y ambientales, así como, la etnia. Estos hallazgos sugieren que estas variantes genéticas podrían desempeñar un papel parcial en la longitud de los telómeros y su mantenimiento.

Posteriormente, en el estudio de la variabilidad de *NAF1* rs7675998 y la presión arterial no se observó una relación significativa sobre los niveles de la presión sistólica ni diastólica (**Figura 15 y 16**). No obstante, se observan ciertas tendencias, como el hecho de que los pacientes homocigotos A/A tienden a presentar una presión más elevada en comparación con los genotipos G/G (PAS A/A=134 mmHg vs PAS G/G=130 mmHg, $p > 0.05$).

De acuerdo, con un estudio realizado en población china, el genotipo A/A de la variante *NAF1* rs7675998 puede influir tanto en el riesgo de desarrollo como en la edad de aparición de la enfermedad coronaria⁷⁵. Estas observaciones podrían relacionarse con los niveles de presión sistólica elevados en pacientes con este genotipo y posterior desarrollo de enfermedad cardiovascular en esta población de estudio.

Por otra parte, en la variante *TERC* rs10936599 no se observó relación o asociación estadísticamente significativa con la presión sistólica o diastólica. Los niveles de presión son similares para los tres genotipos de esta variante (T/T, T/C y C/C, (**Figura 17 y 18**). Sin embargo, en un estudio del Biobanco del Reino Unido identificaron a esta variante asociada con la hipertensión, en un tamaño de muestra de 134,773 individuos⁷⁶ y aunque aquí no se la encontró relacionada con los niveles de presión arterial es posible que el tamaño de muestra, la complejidad de nuestra población geriátrica y factores clínicos aún no considerados impidan ver una posible relación.

Es importante que estas observaciones se expandan a diferentes grupos de edad y que se aumente el tamaño de muestra para descartar o identificar una asociación. La comunidad científica reconoce que la hipertensión es una afección multifactorial y que a pesar de esfuerzos internacionales como el del Consorcio Internacional de Estudios de Farmacogenómica Antihipertensiva (ICAPS), no ha sido posible identificar un conjunto de variantes genéticas que expliquen la falta de control de este padecimiento o la falla terapéutica. Así, en este laboratorio se investigan otros parámetros clínicos, moleculares y fisiológicos que se complementen para la creación de un modelo integral y comprensivo que logre explicar en mayor proporción la variación en la presión arterial en pacientes bajo tratamiento. Investigaciones realizadas dentro de nuestro grupo de trabajo, han logrado determinar la contribución de variantes de todo el genoma que explican hasta en un 12 % la variabilidad interindividual en el control de la hipertensión en pacientes bajo tratamiento. En paralelo estudios sobre la microbiota intestinal relacionadas han identificado disbiosis en la microbiota intestinal (desbalance entre bacterias) relacionadas con la falla terapéutica, pero hasta ahora son observaciones preliminares.

En este estudio se buscó además de la asociación entre variantes genéticas *NAF1* rs7675998 y *TERC* rs10936599, la posible relación entre los niveles de presión arterial con la longitud de telómeros, los cuales se les ha propuesto como un

marcador molecular de interés en las enfermedades cardiovasculares⁴⁵ debido a que una menor longitud de telómeros se ha relacionado con un mayor riesgo de eventos cardíacos⁷⁷.

Así, en un subgrupo de 369 muestras de este estudio, se llevó a cabo la medición absoluta de la longitud de telómeros mediante qPCR y se buscó correlacionar la longitud de telómeros (kb) con la presión arterial (mmHg), incluyendo la evaluación de otros parámetros relacionados como la presión de pulso y la frecuencia cardíaca.

Estos análisis no detectaron una correlación significativa entre la presión arterial (sistólica o diastólica) con la longitud de telómeros. Lo anterior sugiere, por un lado, que la longitud de telómeros probablemente no es un indicador claro o directamente relacionado con la regulación de la presión arterial o bien que el tamaño de muestra no es suficiente para detectar esta posible relación.

La falta de relación matemática entre la longitud de telómeros y la presión arterial ha arrojado resultados poco concluyentes entre la comunidad científica. Existen dos estudios que concuerdan con nuestras observaciones en población caucásica. Uno de ellos en individuos del Estudio de Salud Gutenberg en Alemania (N=4,944), donde se observa una asociación entre la longitud de telómeros con la edad, pero no con la presión arterial⁷⁸, y el otro, un estudio más pequeño en Turquía realizado en 52 mujeres de 50 años donde no observaron una relación significativa entre la presión arterial y la longitud de telómeros⁷⁹.

Es posible que existan factores confusores clínicos, étnicos de estilo de vida o antropométricos que enmascaren esta posible asociación o que sea necesario otro tipo de estrategias estadísticas para identificarlas. Por ejemplo, un estudio en una cohorte de la Encuestas Nacionales de Examen de Salud y Nutrición de Estados Unidos (N=5,981) identificaron una correlación no lineal significativa entre la longitud media de los telómeros y la presión arterial sistólica, diastólica y la probabilidad de desarrollar hipertensión⁸⁰.

Como vemos la información aun no es del todo consistente lo que apunta a aumentar la investigación en este campo considerando varios factores, entre ellos, incrementar el número de variables clínicas, moleculares, fisiológicas y antropométricas en el desarrollo de modelos de asociación, así como, el aumento en el tamaño de muestra.

Este último resulta crucial para establecer diferencias estadísticamente significativas en estudios transversales. Para el presente estudio se calculó el tamaño de muestra necesario para investigar la relación entre la longitud de los telómeros y la presión arterial, determinando que se requieren al menos 3000 pacientes para tener un 80 % de probabilidad de detectar, una diferencia del 5 % en la presión arterial asociada a la longitud de los telómeros.

Esto apunta a la necesidad de generar colaboraciones para el reclutamiento y mantenimiento de grandes cohortes, ya que la longitud de los telómeros exhibe una alta variabilidad y las técnicas en su medición pueden diferir entre laboratorios aumentando así la variación de resultados.

Con el objetivo de ahondar y descartar una posible relación entre la LT y la presión arterial clasificamos a la longitud de telómeros en tres grupos definidos por los cuartiles de su distribución en cortos <5.0 kb, medianos <6.6 kb y largos >8.3 kb, se analizaron de acuerdo, con los niveles de presión arterial sistólica, diastólica, de pulso y la frecuencia cardíaca. Este análisis respalda el análisis de correlación anterior, aunque es importante mencionar que, se observa un pequeño tamaño del efecto del telómero con la presión sistólica, es decir, observamos mayor presión sistólica en pacientes con telómeros cortos y medianos respecto a los largos y este aumento fue estadísticamente significativo. Esta tendencia, aunque no es clara hacia la baja o alta podría indicar la complejidad de la interacción entre la longitud de los telómeros y la presión sistólica.

Hasta ahora hemos visto que diferentes estudios incluyendo este no logra establecer una relación definitiva entre la LT y la presión arterial o consistente entre

ciertas variantes genéticas y la presión arterial o la LT. Por lo tanto, en esta investigación se desarrollaron diversos modelos de asociación con el propósito de identificar relaciones interdependientes considerando la presión arterial, las variantes genéticas y la LT simultáneamente.

Se desarrollaron modelos de tipo logístico (fenotipo categórico) y lineal (fenotipo continuo) para optimizar la predicción de la variabilidad en la presión arterial.

Tomamos en cuenta los tres genotipos de las variantes genéticas *NAF1* rs7675998, *TERC* rs10936599, la longitud de telómeros y las variables clínicas del paciente, en los modelos de regresión multivariable logístico y lineal. Los resultados obtenidos entre los modelos logístico y lineal fueron consistentes entre sí, arrojando los mismos resultados al analizar la probabilidad de que los pacientes tuvieran o no presión sistólica o diastólica controlada y evaluando los niveles de presión de manera lineal o continua (**Tablas 15-18**).

En resumen, encontramos que la variante *NAF1* rs7675998 está relacionada con la presión diastólica controlada (<90 mmHg) o menores niveles de presión diastólica. Esta asociación, parece ser dependiente de la longitud de telómeros ya que, si la longitud de telómeros se elimina del modelo, la relación *NAF1* rs7675998-presión arterial diastólica no se observa, sugiriendo una posible influencia genética en la regulación de la presión arterial diastólica a través de la longitud de los telómeros, en donde, una mayor longitud de telómeros podría estar relacionada con una presión diastólica más baja en adultos mayores hipertensos.

Se plantea la hipótesis de que el alelo (A) de la variante *NAF1* rs7675998 podría tener o modular un efecto en la expresión de *NAF1* interviniendo en la formación de la telomerasa y consecuentemente teniendo en la actividad de esta y por ende en la longitud de telómeros con un efecto sobre la vasculatura que pueda disminuir la resistencia periférica de las arterias en consecuencia en los niveles PAD disminuidos. Sin embargo, es importante tener en cuenta que esta es solo una hipótesis y requerirá de más estudios para respaldarla.

En personas mayores aumenta el riesgo de tener la presión diastólica baja⁸¹, lo cual es relevante para su salud, ya que una diástole <60 mmHg aumenta el riesgo de complicaciones cardiovasculares debida en parte al esfuerzo que hace la vasculatura para que la sangre regrese al corazón. Cuando la presión diastólica cae por debajo de 60 mmHg, y la presión sistólica está dentro de la meta terapéutica (<140 mmHg), el corazón puede experimentar dificultades para recibir un suministro adecuado de sangre y oxígeno durante su fase de reposo, lo que puede contribuir al debilitamiento gradual del órgano y aumentar el riesgo de enfermedades cardiovasculares^{82,83}.

Es importante mencionar también que la contribución de los medicamentos antihipertensivos se evidenció al considerar el número de fármacos en su tratamiento antihipertensivo. Dentro de los medicamentos de primera línea, en particular, los Inhibidores de la Enzima de Angiotensina (IECA) impactan en el control de la presión diastólica, es decir, pacientes que reciben tratamiento con mayor número de IECAs tienen una presión diastólica controlada.

Por otro lado, no identificamos una relación entre las variables clínicas y moleculares aquí estudiadas con la presión sistólica, es decir, no se observa alguna asociación entre las variantes *NAF1* rs7675998, *TERC* rs10936599 y la longitud de telómeros con los niveles de presión sistólica, y aunque estos resultados no alcanzaron significancia estadística, se observó una sutil tendencia hacia una asociación inversa entre la longitud de los telómeros y la presión sistólica (**Tabla 17 y 18**).

Interesantemente y replicando estudios clínicos, si se observa una asociación significativa entre la edad y la presión sistólica, a mayor edad, mayor es el riesgo de presión sistólica elevada. Esta relación se atribuye en parte al efecto del envejecimiento, ya que, con la edad la capacidad de las arterias para expandirse y contraerse (distensibilidad) disminuye y esta pérdida de elasticidad contribuye a la rigidez arterial, cuando las ondas de presión rebotan de vuelta, llegan más rápido a

la parte inicial de la aorta durante la fase en la que el corazón se contrae (sístole), causando un incremento en la presión arterial sistólica^{84,85}.

La relación aquí encontrada entre la longitud de los telómeros, variantes genéticas implicadas en la actividad de la telomerasa y la longitud de los telómeros con la presión arterial destaca la necesidad de considerar factores adicionales para una comprensión más completa de la salud cardiovascular.

10 Conclusiones

- La frecuencia alélica para la variante *NAF1* rs7675998 es del 20.6 %, y la de *TERC* rs10936599 alcanza el 49.9 %, esta última es entre el 20-50 % más frecuente comparada con poblaciones ancestrales de México, contribuyendo a la colección genética en poblaciones poco representadas.
- Los niveles de presión sistólica fueron significativamente diferentes en función de la longitud de telómeros cortos <5.0 kb, medianos <6.6 kb vs largos >8.3 kb con una diferencia de entre 3-6 mmHg.
- Se identificó una asociación matemática entre el alelo A de *NAF1* rs7675998, dependiente de la longitud de telómeros sobre menores niveles de presión arterial diastólica. Esta asociación es matemática y no causal por lo que solo podemos generar hipótesis del impacto de la variante. Estudios con un mayor tamaño de muestra y más variables moleculares podrán explicar con más detalle estas observaciones.

11 Perspectivas

El presente estudio determinó la frecuencia alélica de dos variantes genéticas en mexicanos mestizos asociadas con la longitud de los telómeros, relevantes en trastornos relacionados con la edad, como la hipertensión.

Futuras investigaciones, estarán encaminadas a discernir con mayor claridad la relación entre los niveles de presión arterial con variantes genéticas y la longitud de telómeros, para lo cual se deberá tomar un tamaño de muestra mayor. Además, será importante contemplar la inclusión de un mayor número de variables clínicas y demográficas para el desarrollo de modelos de asociación como la proporción de componentes ancestrales e información de metabolómica y microbioma que en conjunto se supone tienen un impacto en el desarrollo y control de la hipertensión.

12 Referencias

1. Organización Mundial de la Salud. Hipertensión. Ginebra. n: https://www.who.int/es/health-topics/hypertension#tab=tab_1 (2023).
2. Oparil, S. *et al.* Hypertension. *Nature Reviews Disease Primers* vol. 4 Preprint at <https://doi.org/10.1038/nrdp.2018.14> (2018).
3. Cheng, W. *et al.* Age-related changes in the risk of high blood pressure. *Front Cardiovasc Med* **9**, (2022).
4. Bowling, C. B., Lee, A. & Williamson, J. D. Blood Pressure Control among Older Adults with Hypertension: Narrative Review and Introduction of a Framework for Improving Care. *Am J Hypertens* **34**, 258–266 (2021).
5. Srinivas, N., Rachakonda, S. & Kumar, R. Telomeres and telomere length: A general overview. *Cancers* vol. 12 Preprint at <https://doi.org/10.3390/cancers12030558> (2020).
6. Arndt, G. M. & MacKenzie, K. L. New prospects for targeting telomerase beyond the telomere. *Nature Reviews Cancer* vol. 16 508–524 Preprint at <https://doi.org/10.1038/nrc.2016.55> (2016).
7. Boniewska-Bernacka, E., Pańczyszyn, A. & Klinger, M. Telomeres and telomerase in risk assessment of cardiovascular diseases. *Experimental Cell Research* vol. 397 Preprint at <https://doi.org/10.1016/j.yexcr.2020.112361> (2020).
8. Liu, P., Zhang, Y. & Ma, L. Telomere length and associated factors in older adults with hypertension. *Journal of International Medical Research* vol. 47 5465–5474 Preprint at <https://doi.org/10.1177/0300060519882570> (2019).
9. Andrés, V. & Díez, J. Failing Hypertensive Heart: a Question of Altered Telomere Biology? *Hypertension* vol. 79 2185–2187 Preprint at <https://doi.org/10.1161/HYPERTENSIONAHA.122.19937> (2022).
10. Codd, V. *et al.* Identification of seven loci affecting mean telomere length and their association with disease. *Nat Genet* **45**, 422–427 (2013).
11. Moctezuma Barragán, E. *et al.* *Colección Proyecciones de La Población de México y de Las Entidades Federativas 2016-2050*. http://www.conapo.gob.mx/work/models/CONAPO/Cuadernillos/33_Republica_Mexicana/33_RMEX.pdf.
12. Gan, Q. *et al.* Unraveling the link between hypertension and depression in older adults: a meta-analysis. *Frontiers in Public Health* vol. 11 Preprint at <https://doi.org/10.3389/fpubh.2023.1302341> (2023).

13. Seidel, E. & Scholl, U. I. Genetic mechanisms of human hypertension and their implications for blood pressure physiology. *Physiological Genomics* vol. 49 630–652 Preprint at <https://doi.org/10.1152/physiolgenomics.00032.2017> (2017).
14. Vela, J. *Principios de Cardiología*. Méndez Editores S.A. de C.V, Ciudad de México, (2009).
15. 'Iqbal, A. 'Jamal, S. *Essential Hypertension*. StatPearls Preprint at <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK539859/> (2023).
16. Russo, A., Di Gaetano, C., Cugliari, G. & Matullo, G. Advances in the genetics of hypertension: The effect of rare variants. *International Journal of Molecular Sciences* vol. 19 Preprint at <https://doi.org/10.3390/ijms19030688> (2018).
17. Oliveira-Paula, G. H., Pereira, S. C., Tanus-Santos, J. E. & Lacchini, R. Pharmacogenomics and hypertension: Current insights. *Pharmacogenomics and Personalized Medicine* vol. 12 341–359 Preprint at <https://doi.org/10.2147/PGPM.S230201> (2019).
18. O'Donnell, J. A., Zheng, T., Meric, G. & Marques, F. Z. The gut microbiome and hypertension. *Nat Rev Nephrol* **19**, 153–167 (2023).
19. Marques, F. Z., Mackay, C. R. & Kaye, D. M. Beyond gut feelings: how the gut microbiota regulates blood pressure. *Nat Rev Cardiol* **15**, 20–32 (2018).
20. Organización Panamericana de la Salud. Hipertensión. *Washington: OPS/OMS* (2023).
21. Organización Mundial de la Salud. *Global Report on Hypertension: The Race against a Silent Killer*. Ginebra: OMS (2023).
22. Leszczak, J. *et al.* Risk factors and prevalence of hypertension in older adults from south-eastern Poland: an observational study. *Sci Rep* **14**, (2024).
23. Campos-Nonato, I. *et al.* Prevalencia, tratamiento y control de la hipertensión arterial en adultos mexicanos: resultados de la Ensanut 2022. *Salud Publica Mex* **65**, s169–s180 (2023).
24. Wright, J. M., Musini, V. M. & Gill, R. First-line drugs for hypertension. *Cochrane Database of Systematic Reviews* vol. 2018 Preprint at <https://doi.org/10.1002/14651858.CD001841.pub3> (2018).
25. Surendran, P. *et al.* Discovery of rare variants associated with blood pressure regulation through meta-analysis of 1.3 million individuals. *Nat Genet* **52**, 1314–1332 (2020).
26. Pike, M. M. *et al.* Genetic Variants Associated With Systolic Blood Pressure in Children and Adolescents. *J Am Heart Assoc* **12**, (2023).

27. Ng, F. L., Warren, H. R. & Caulfield, M. J. Hypertension genomics and cardiovascular prevention. *Ann Transl Med* **6**, 291–291 (2018).
28. Padmanabhan, S. & Dominiczak, A. F. Genomics of hypertension: the road to precision medicine. *Nature Reviews Cardiology* vol. 18 235–250 Preprint at <https://doi.org/10.1038/s41569-020-00466-4> (2021).
29. Padmanabhan, S. & Joe, B. Towards Precision Medicine for Hypertension: A Review of Genomic, Epigenomic, and Microbiomic Effects on Blood Pressure in Experimental Rat Models and Humans. *Physiol Rev* **97**, 1469–1528 (2017).
30. Ehret, G. B. *et al.* Genetic variants in novel pathways influence blood pressure and cardiovascular disease risk. *Nature* **478**, 103–109 (2011).
31. Evangelou, E. *et al.* Genetic analysis of over 1 million people identifies 535 new loci associated with blood pressure traits. *Nat Genet* **50**, 1412–1425 (2018).
32. Ren, M. *et al.* The biological impact of blood pressure-associated genetic variants in the natriuretic peptide receptor C gene on human vascular smooth muscle. *Hum Mol Genet* **27**, 199–210 (2018).
33. Zhang, R. *et al.* A blood pressure-associated variant of the SLC39A8 gene influences cellular cadmium accumulation and toxicity. *Hum Mol Genet* **25**, 4117–4126 (2016).
34. Ng, F. L. *et al.* Increased NBCn1 expression, Na⁺/HCO₃⁻ co-transport and intracellular pH in human vascular smooth muscle cells with a risk allele for hypertension. *Hum Mol Genet* **26**, 989–1002 (2017).
35. Adua, E. Decoding the mechanism of hypertension through multiomics profiling. *Journal of Human Hypertension* vol. 37 253–264 Preprint at <https://doi.org/10.1038/s41371-022-00769-8> (2023).
36. Cooper-DeHoff, R. M. & Johnson, J. A. Hypertension pharmacogenomics: In search of personalized treatment approaches. *Nature Reviews Nephrology* vol. 12 110–122 Preprint at <https://doi.org/10.1038/nrneph.2015.176> (2016).
37. Johnson, J. A. Advancing management of hypertension through pharmacogenomics. *Annals of Medicine* vol. 44 Preprint at <https://doi.org/10.3109/07853890.2011.653399> (2012).
38. Gong, Y. *et al.* Hypertension susceptibility loci and blood pressure response to antihypertensives: Results from the pharmacogenomic evaluation of antihypertensive responses study. *Circulation: Cardiovascular Genetics* vol. 5 686–691 Preprint at <https://doi.org/10.1161/CIRCGENETICS.112.964080> (2012).

39. Johnson, J. A. *et al.* Hydrochlorothiazide and atenolol combination antihypertensive therapy: Effects of drug initiation order. *Clin Pharmacol Ther* **86**, 533–539 (2009).
40. Roake, C. M. & Artandi, S. E. Regulation of human telomerase in homeostasis and disease. *Nature Reviews Molecular Cell Biology* vol. 21 384–397 Preprint at <https://doi.org/10.1038/s41580-020-0234-z> (2020).
41. Yeh, J. K. & Wang, C. Y. Telomeres and telomerase in cardiovascular diseases. *Genes (Basel)* **7**, (2016).
42. Deng, Y. *et al.* Telomere length and the risk of cardiovascular diseases: A Mendelian randomization study. *Front Cardiovasc Med* **9**, (2022).
43. Sanchez, M. *et al.* Leukocyte telomere length, allelic variations in related genes and risk of coronary heart disease in people with long-standing type 1 diabetes. *Cardiovasc Diabetol* **21**, (2022).
44. Huang, Y.-Q. *et al.* The relationship between mean telomere length and blood pressure: results from the National Health and Nutrition Examination Surveys. *Ann Transl Med* **8**, 535–535 (2020).
45. Zimnitskaya, O. V. *et al.* Leukocyte Telomere Length as a Molecular Biomarker of Coronary Heart Disease. *Genes* vol. 13 Preprint at <https://doi.org/10.3390/genes13071234> (2022).
46. Kuo, C. L., Pilling, L. C., Kuchel, G. A., Ferrucci, L. & Melzer, D. Telomere length and aging-related outcomes in humans: A Mendelian randomization study in 261,000 older participants. *Aging Cell* **18**, (2019).
47. Codd, V. *et al.* Polygenic basis and biomedical consequences of telomere length variation. *Nat Genet* **53**, 1425–1433 (2021).
48. Martens, D. S. *et al.* Association of Newborn Telomere Length with Blood Pressure in Childhood. *JAMA Netw Open* **5**, E2225521 (2022).
49. Tellechea, M. L. & Pirola, C. J. The impact of hypertension on leukocyte telomere length: A systematic review and meta-analysis of human studies. *J Hum Hypertens* **31**, 99–105 (2017).
50. Tellechea, M. L. & Pirola, C. J. The impact of hypertension on leukocyte telomere length: A systematic review and meta-analysis of human studies. *J Hum Hypertens* **31**, 99–105 (2017).
51. Ma, L., Li, Y. & Wang, J. Telomeres and essential hypertension. *Clinical Biochemistry* vol. 48 1195–1199 Preprint at <https://doi.org/10.1016/j.clinbiochem.2015.07.013> (2015).

52. Yang, Z. *et al.* Short telomeres and prognosis of hypertension in a Chinese population. *Hypertension* **53**, 639–645 (2009).
53. Dorajoo, R. *et al.* Loci for human leukocyte telomere length in the Singaporean Chinese population and trans-ethnic genetic studies. *Nat Commun* **10**, (2019).
54. Giaccherini, M. *et al.* Genetic polymorphisms associated with telomere length and risk of developing myeloproliferative neoplasms. *Blood Cancer J* **10**, (2020).
55. Sethi, I. *et al.* Telomere Maintenance Genes are associated with Type 2 Diabetes Susceptibility in Northwest Indian Population Group. *Sci Rep* **10**, (2020).
56. Stanley, S. E. *et al.* Loss-of-Function Mutations in the RNA Biogenesis Factor *NAF1* Predispose to Pulmonary Fibrosis-Emphysema. www.ScienceTranslationalMedicine.org.
57. Wei, J. *et al.* Increased expression of *NAF1* contributes to malignant phenotypes of glioma cells through promoting protein synthesis and associates with poor patient survival. *Oncogenesis* **8**, (2019).
58. United States government. National Center for Biotechnology Information (NCBI). *dbSNP* (2020).
59. Purcell, S. *PLINK (1.07): a toolset for whole-genome association and population-based linkage analysis. American Journal of Human Genetics Documentation* Preprint at <http://pngu.mgh.harvard.edu/purcell/plink/> (2010).
60. R: A language and environment for statistical computing. R Foundation for Statistical Computing. R Core Team. Preprint at (2020).
61. Luizon, M. R., Pereira, D. A. & Sandrim, V. C. Pharmacogenomics of hypertension and preeclampsia: Focus on gene-gene interactions. *Front Pharmacol* **9**, (2018).
62. Oliveira-Paula, G. H., Pereira, S. C., Tanus-Santos, J. E. & Lacchini, R. Pharmacogenomics and hypertension: Current insights. *Pharmacogenomics and Personalized Medicine* vol. 12 341–359 Preprint at <https://doi.org/10.2147/PGPM.S230201> (2019).
63. Lai, W. X., Visaria, A., Østbye, T. & Malhotra, R. Prevalence and correlates of use of digital technology for managing hypertension among older adults. *J Hum Hypertens* **37**, 80–87 (2023).
64. Holven, K. B. & Roeters van Lennep, J. Sex differences in lipids: A life course approach. *Atherosclerosis* vol. 384 Preprint at <https://doi.org/10.1016/j.atherosclerosis.2023.117270> (2023).

65. Maranon, R. & Reckelhoff, J. F. Sex and gender differences in control of blood pressure. *Clinical Science* vol. 125 311–318 Preprint at <https://doi.org/10.1042/CS20130140> (2013).
66. Reckelhoff, J. F. *Gender Differences in the Regulation of Blood Pressure Gender Differences in Blood Pressure Regulation in Animals*. <http://www.hypertensionaha.org> (2001).
67. Ding, H. *et al.* Association between previously identified loci affecting telomere length and coronary heart disease (CHD) in Han Chinese population. *Clin Interv Aging* **9**, 857–861 (2014).
68. Shen, Q. *et al.* Common variants near *TERC* are associated with leukocyte telomere length in the Chinese Han population. *European Journal of Human Genetics* **19**, 721–723 (2011).
69. farrukh, S. *et al.* Identification of polymorphic alleles in *TERC* and *TERT* gene reprogramming the telomeres of newborn and legacy with parental health. *Saudi J Biol Sci* **31**, (2024).
70. Toupance, S. *et al.* *TERC* Variants Associated with Short Leukocyte Telomeres: Implication of Higher Early Life Leukocyte Telomere Attrition as Assessed by the Blood-and-Muscle Model. *Cells* **9**, (2020).
71. Li, Y. *et al.* Prognostic Association of *TERC*, *TERT* Gene Polymorphism, and Leukocyte Telomere Length in Acute Heart Failure: A Prospective Study. *Front Endocrinol (Lausanne)* **12**, (2021).
72. Abramovs, N., Brass, A. & Tassabehji, M. Hardy-Weinberg Equilibrium in the Large Scale Genomic Sequencing Era. *Front Genet* **11**, (2020).
73. Wang, S. *et al.* Association between common telomere length genetic variants and telomere length in an African population and impacts of HIV and TB. *J Hum Genet* **64**, 1033–1040 (2019).
74. Codd, V. *et al.* Identification of seven loci affecting mean telomere length and their association with disease. *Nat Genet* **45**, 422–427 (2013).
75. Ding, H. *et al.* Association between previously identified loci affecting telomere length and coronary heart disease (CHD) in Han Chinese population. *Clin Interv Aging* **9**, 857–861 (2014).
76. Said, M. A., Eppinga, R. N., Hagemeyer, Y., Verweij, N. & van der Harst, P. Telomere Length and Risk of Cardiovascular Disease and Cancer. *Journal of the American College of Cardiology* vol. 70 506–507 Preprint at <https://doi.org/10.1016/j.jacc.2017.05.044> (2017).
77. Schneider, C. V. *et al.* Association of Telomere Length with Risk of Disease and Mortality. *JAMA Intern Med* **182**, 291–300 (2022).

78. Koriath, M. *et al.* Relative telomere length and cardiovascular risk factors. *Biomolecules* **9**, (2019).
79. Aydos, S. E., Gynecologist, O. / & Tükün, A. *Does Telomere Length Affect Blood Pressure?* (2007).
80. Huang, Y.-Q. *et al.* The relationship between mean telomere length and blood pressure: results from the National Health and Nutrition Examination Surveys. *Ann Transl Med* **8**, 535–535 (2020).
81. Wright, J. D. *et al.* *Mean Systolic and Diastolic Blood Pressure in Adults Aged 18 and Over in the United States, 2001-2008.* (2001).
82. Sobieraj, P., Lewandowski, J., Siński, M. & Gaciong, Z. Low on-treatment diastolic blood pressure and cardiovascular outcome: A post-hoc analysis using NHLBI SPRINT Research Materials. *Sci Rep* **9**, (2019).
83. Shibata, R. & Murohara, T. Is it necessary to set a lower limit target for blood pressure control for the advanced-age population? *Hypertension Research* vol. 46 532–533 Preprint at <https://doi.org/10.1038/s41440-022-01099-5> (2023).
84. AlGhatrif, M. & Lakatta, E. G. The Conundrum of Arterial Stiffness, Elevated Blood Pressure, and Aging. *Current Hypertension Reports* vol. 17 Preprint at <https://doi.org/10.1007/s11906-014-0523-z> (2015).
85. Wells, C. L. & Townsend, M. *Management of the Acutely Ill and Medically Complex Older Patient.* (2020).

13 Anexos

Dictamen de aprobación del Comité de investigación del INMEGEN



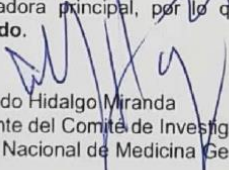
Ciudad de México, 13 de octubre de 2023
Dictamen No. 20/2023

Comité de Investigación del Instituto Nacional de Medicina Genómica

El Comité de Investigación del Instituto Nacional de Medicina Genómica (INMEGEN), con fundamento en lo dispuesto por los artículos 99, 100, 102 y 11 del Reglamento de la Ley General de Salud en Materia de Investigación en Salud, 41, fracciones I y III de la Ley de los Institutos Nacionales de Salud, artículo 4º, fracción IV del Estatuto Orgánico del INMEGEN y de conformidad con su propio Manual de Funcionamiento, emite el presente documento.

Título de Proyecto	"Caracterización de la longitud de telómeros y su asociación con el microbioma y variantes genéticas."
Investigador Responsable	Dra. Mirelle Vanessa González Covarrubias.
Documentos sometidos a revisión	- Protocolo. - Respuestas revisión de los Comités.
Comentarios al Proyecto de Investigación	El proyecto fue evaluado por dos miembros del comité de Investigación, los comentarios hechos por los evaluadores fueron respondidos de forma adecuada por la investigadora principal.
Fecha de Elaboración del Dictamen	6 de octubre de 2023
Resolución de la Evaluación	APROBADO

Durante la 9a. Sesión Conjunta del Comité Investigación y del Comité de Ética en Investigación del INMEGEN, revisamos las respuestas a los comentarios de los revisores al protocolo No. 490, las cuales fueron respondidos de forma adecuada por la investigadora principal, por lo que la resolución de la evaluación del proyecto es: **Aprobado.**


Dr. Alfredo Hidalgo Miranda
Presidente del Comité de Investigación del
Instituto Nacional de Medicina Genómica.

Periferico Sur 4803, Aerial Tepepan, CP. 14610, Tlalpan, CDMX.
Tel: (55) 5350 1300 - www.inmegen.gob.mx



Carta de Consentimiento Informado para participación en el proyecto



Consentimiento informado para participar en el proyecto de Investigación: “Variantes genéticas y su relación con la respuesta al tratamiento antihipertensivo en adultos mayores”

Por medio de la presente le invitamos a participar en esta investigación cuyo objetivo es analizar su genoma (información de la herencia) para identificar marcadores de la respuesta al tratamiento contra la hipertensión.

En esta carta invitación y de consentimiento informado le damos a conocer el objetivo del estudio, beneficios y riesgos del mismo. De esta forma si usted está de acuerdo e interesado en participar le invitamos a firmar este consentimiento sin ninguna presión o intimidación.

Actualmente, los fármacos antihipertensivos como el captopril, enalapril, verapamil, amlodipino, nifedipina y diltiazem, entre otros pueden tener o no eficacia, esto debido en parte al genoma (ADN) de cada paciente. Es decir, el medicamento puede ser efectivo para unos pacientes, pero no para otros, o bien puede generar reacciones tóxicas en unos, pero no en otros y no conocemos con exactitud qué pacientes van a responder y quienes no, por lo que al estudiar su genoma podremos identificar en un futuro próximo variaciones en éste que nos ayuden a decidir qué medicamento asignar a cada paciente según su conformación genómica (ADN).

Procedimiento del estudio.

- a) Si decide participar le pediremos conteste varios cuestionarios, uno de datos generales incluyendo antecedentes familiares, historia médica, peso, talla, medición cintura-cadera, diagnóstico, medicamentos que toma etc. Y otro de adherencia terapéutica (de como toma su medicamento).
- b) Usted deberá acudir a todas las citas programadas y cumplir con las indicaciones de su médico incluyendo la toma de medicamento(s) en la dosis e intervalos indicados.
- c) El periodo de participación es de hasta 18 meses. Para determinar si el fármaco que usted toma contra la hipertensión es efectivo, además de resolver los cuestionarios, realizaremos de 4 a 12 mediciones de presión arterial, tomaremos una muestra de sangre de máximo 9 mililitros y su médico resolverá cualquier duda que surja.
- d) La muestra de sangre será enviada al Instituto Nacional de Medicina Genómica donde se extraerá ADN y se estudiará el genoma para la identificación de variantes que puedan determinar, en un futuro próximo, la respuesta al medicamento que esté tomando.

Riesgos

- a) De la obtención de muestra sanguínea: esta es necesaria para exámenes de laboratorio y obtención de ADN para posterior análisis. Los riesgos son dolor mínimo en el lugar de la punción, posibilidad de sangrado y hematoma leve, sensación de mareo o desmayo.
- b) La administración de su medicamento (antihipertensivo) tiene como propósito controlar su presión arterial y prevenir complicaciones cardiovasculares como ataques al corazón y falla renal. Algunos medicamentos pueden ocasionar reacciones adversas como, tos, visión borrosa, mareos o debilidad, entre otras. Le pedimos mantenga una estrecha comunicación a este respecto con su médico.

Beneficios

Este estudio no está diseñado para beneficiarle directamente y no hay asignación económica por participar. Sin embargo, el estudio puede demostrar que la utilización de cierto medicamento antihipertensivo sea efectivo en mayor o menor grado de acuerdo a su genoma (información no disponible de manera inmediata). Además, gracias a su participación, su comunidad puede beneficiarse significativamente en un futuro próximo, al poder asignar, con información genómica, el medicamento con mayor probabilidad de éxito en cada paciente que sufra antihipertensión.

Confidencialidad

Su nombre e información personal no será usado/divulgado en ningún estudio. La muestra de sangre no contendrá información personal de tal manera que su información no clínica no estará asociada a su muestra de sangre. El código que relaciona su muestra y su información personal estarán resguardados en el INMEGEN bajo estrictas medidas de seguridad a los que solo investigadores titulares tendrán acceso.

Usted es libre de acceder a participar, así como de abandonar este estudio en el momento que lo decida, basta nos lo haga saber de forma verbal o escrita. Si se retira o decide no participar esto no afectara su relación con los médicos o los institutos de investigación. Si decide no participar, no significa que no deba tomar su medicamento(s) y seguir las indicaciones de su médico.

Acceso a resultados del estudio. Debido a las medidas de confidencialidad, los resultados individuales de las pruebas genéticas podrán darse a conocer solo a médicos que demuestren la inminente necesidad de conocer esta información. Los resultados generales serán publicados cuando la investigación haya concluido y será sin identificación de las personas que participaron.



Autorización.

He leído cuidadosamente esta carta invitación y consentimiento informado he hecho las preguntas que he tenido y estas han sido respondidas satisfactoriamente.

Estoy de acuerdo en participar en el estudio descrito anteriormente, estoy al tanto de los objetivos generales, posibles riesgos y confidencialidad de mi información. Así mismo autorizo que cualquier sobrante de la muestra de sangre pueda ser utilizada para otros estudios enfocados a la investigación en salud.

Lugar y Fecha

Nombre del participante

Firma

Testigo 1. Nombre

Firma

Testigo 1. Nombre

Firma

Si tiene preguntas en un futuro favor de comunicarse con la Dra. Vanessa González Covarrubias en el 53501900 ext.1212 o vgonzalez@inmegen.gob.mx en el Instituto Nacional de Medicina Genómica.

Geles de electroforesis de integridad de las muestras de ADN

