Prueba Molecular Estudio de Marcadores Moleculares de la Hipertensión Esencial y Eventos Cardiovasculares Asociados

PACIENTE	
Nombre:	**N.A.**
Fecha de nacimiento:	**N.A.**
Género:	**N.A.**
Etnia:	**N.A.**
Número del proceso/consulta:	**N.A.**
Historia familiar:	**N.A.**
Razón de referencia médica:	**N.A.**
Razón de referencia del laboratorio de genética:	**N.A.**
Propósito:	**Portador**
Tipo de muestra:	**DNA**

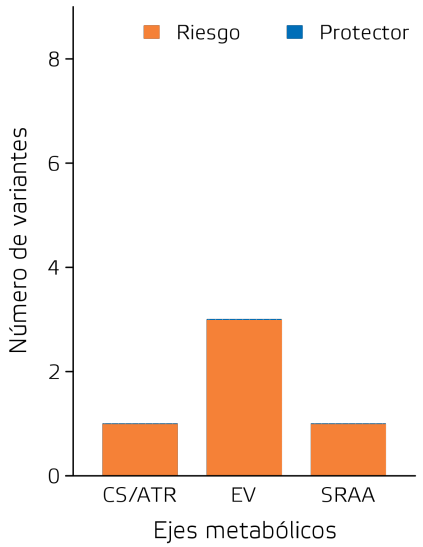
PROVEEDOR DE CUIDADOS MÉDICOS	
Nombre del médico referente:	**N.A.**
Referencia médica:	**N.A.**
Institución de recogida:	**N.A.**
Institución:	**N.A.**
Fecha de entrada de la solicitud:	**N.A.**
Fecha de cumplimiento de la solicitud:	**2017-12-11**

1. RESULTADOS

Fueron identificadas 28 variantes genéticas (de un total de 57 analizadas).

El gráfico de barras muestra/indica las variantes genéticas que contribuyen significativamente al riesgo de hipertensión:

- ADRA1A_CR065635
- NPPA_CM057551
- ACE_CG900332
- EDN1_CM993569
- DRD3_CM033372



SNA – Sistema nervioso autónomo
SRAA – Sistema renina-angiotensina-aldosterona
CS/ATR – Canales de sodio y asa tubular renal
TS – Transducción de señal
EV – Endotelio vascular

1.1. ANÁLISIS DEL RIESGO GENÉTICO

Este paciente presenta un perfil genético que es similar a la identificada en pacientes con **bajo riesgo** para la hipertensión esencial[1].

[1] Resultados obtenidos en estudio clínico HeartGenetics y en documentos científicos (referencias adjuntas).

1.2. RECOMENDACIONES DE MANEJO CLÍNICO

General

Para un estudio integrado de la hipertensión arterial, las pruebas bioquímicas ayudan a estratificar a los pacientes que van a necesitar de una evaluación más extensa y de una terapia más agresiva. Se recomiendan las siguientes pruebas de rutina - análisis de orina, de glucemia, de hematocrito, de glucemia en ayunas, de los niveles séricos de potasio y sodio, de la creatinina, o de la tasa de filtración glomerular estimada correspondiente, del calcio, del perfil lipídico y la medición de la excreción de albúmina en orina o del cociente albúmina/creatinina en orina.

La terapia antihipertensiva debe ser prescrita basándose en los valores de la presión arterial (PA) y en los del riesgo cardiovascular total de cada individuo. También las intervenciones no farmacológicas para el control efectivo de la PA son relevantes en la reducción del riesgo cardiovascular. Los cambios del estilo de vida incluyen limitar el consumo de alcohol, aumentar la actividad

física y reducir la ingesta de sodio a <6 g de cloruro de sodio al día.
La hipertensión arterial es una enfermedad multifactorial en la que el componente genético contribuye entre un 35-50 % en la mayoría de los casos. Puede recomendarse un estudio genético de portador de estas variantes genéticas a los miembros directos del paciente. Los riesgos, beneficios y limitaciones de la prueba deben ser evaluados en el contexto de la heredabilidad de la enfermedad y de la importancia del riesgo genético en la gestión del riesgo cardiovascular y / o de eventos cardiovasculares asociados.

Causas identificables, con excepción de la genética
Tenga en cuenta la evaluación clínica para la recomendación a la adecuación del estilo de vida y para el tratamiento farmacológico. Recomendaciones para un estilo de vida saludable: dejar de fumar, la dieta DASH/baja en sodio - mantener un nivel adecuado de potasio en la dieta, actividad física, peso saludable, limitar el consumo de alcohol.

1.3. FARMACOGENÉTICA

Las Tablas 1 y 2 describen la farmacodinámica de la terapia antihipertensiva de acuerdo con el perfil genético del paciente. Los resultados de esta muestra fueron comparados con los resultados publicados en los documentos científicos de gran relevancia para esta enfermedad (referencias adjuntas).

Tabla 1. Combinaciones preferenciales

DRUG A	DRUG B
Opciones de inhibidores de la ECA (IECA)	**Opciones de BCC:**
Perindopril	Diltiazem, Amlodipino, Nifedipina, Verapamilo, Bloqueante de los canales de calcio no especificado
Opciones de ARA II (si intolerantes a los IECA):	**Opciones de BCC:**
Valsartán, Irbesartán	Diltiazem, Amlodipino, Nifedipina, Verapamilo, Bloqueante de los canales de calcio no especificado
Opciones de inhibidores de la ECA (IECA)	**Opciones de diuréticos:**
Perindopril	Hidroclorotiazida, Diurético no especificado, Tiazidas
Opciones de ARA II (si intolerantes a los IECA):	**Opciones de diuréticos:**
Valsartán, Irbesartán	Hidroclorotiazida, Diurético no especificado, Tiazidas
Opciones de ARA II (si intolerantes a los IECA):	**Opciones de BCC:**
Valsartán, Irbesartán	Diltiazem, Amlodipino, Nifedipina, Verapamilo, Bloqueante de los canales de calcio no especificado

Tabla 2. Combinaciones aceptables

DRUG A	DRUG B
Opciones de betabloqueantes:	**Opciones de diuréticos:**
Betabloqueante no especificado, Atenolol	Hidroclorotiazida, Diurético no especificado, Tiazidas
Opciones de BCC:	**Opciones de diuréticos:**
Diltiazem, Amlodipino, Nifedipina, Verapamilo, Bloqueante de los canales de calcio no especificado	Hidroclorotiazida, Diurético no especificado, Tiazidas
Opciones de BCC:	**Opciones de betabloqueantes:**
Diltiazem, Amlodipino, Nifedipina, Verapamilo, Bloqueante de los canales de calcio no especificado	Betabloqueante no especificado, Atenolol
Opciones de bloqueadores del canal doble de calcio:	

Combinaciones inaceptables/ineficaces:

- Inhibidores de la ECA (IECA) + ARA II
- Betabloqueantes + inhibidores de la ECA
- Betabloqueantes + ARA II,

La combinación proporciona poca reducción adicional de la presión arterial (PA) con más efectos adversos que la monoterapia y sin beneficios cardiovasculares.

Evaluación de fármacos relacionados con la farmacogenética:

- **Inhibidores de la ECA (enzima convertidora de la angiotensina)**: imidapril, captopril, perindopril, quinapril, benazepril;
- **ARA-II (antagonistas de los receptores de la angiotensina II)**: valsartán, candesartán, losartán, irbesartán;
- **BCC (bloqueadores de los canales de calcio)**: amlodipino, diltiazem, nifedipino, nitrendipino, verapamil;
- **Diuréticos**: tiazidas, hidroclorotiazida, espironolactona;
- **Betabloqueadores**: metoprolol, atenolol.

2014 Evidence-Based Guideline for the Management of High Blood Pressure in Adults. Report From the Panel Members Appointed to the Eighth Joint National Committee (JNC 8). JAMA. 2014;311(5):507-520.

2. INFORMACIÓN TÉCNICA

2.1. METODOLOGÍA

1. La concentración y calidad del ADN fueron evaluados mediante el uso de un espectrofotómetro.
2. La genotipificación se llevó a cabo a través del estudio molecular, en 57 genes, de 37 variantes genéticas asociadas con la hipertensión arterial.
3. La genotipificación se realizó utilizando un Microchip de ADN en una plataforma de alto rendimiento que hace uso de la tecnologia del sistema iPLEX® MassARRAY® (Agena Bioscience, Inc). Esta plataforma permite el análisis genético óptimo mediante la combinación de las ventajas de una química exacta de los cebadores de extensión con la espectrometría de masas MALDI - TOF. Las diferentes masas de cada uno de los productos de PCR generados se convierten en información del genotipo.
4. De acuerdo con el folleto químico iPLEX® de Agena Bioscience, el sistema MassARRAY® realiza genotipado SNP con un alto nivel de precisión y reproducibilidad (>99 % de exactitud en los ensayos validados).

2.2. PANEL DE PRUEBAS GENÉTICAS

ACE	**angiotensin I converting enzyme** | NM_000789
ADD1	**Adducin 1 (alpha)** | ENSG00000087274
ADRA1A	**Adrenoceptor Alpha 1A** | ENSG00000120907
ADRB1	**Adrenoceptor Beta 1** | ENSG00000043591
ADRB2	**adrenoceptor beta 2** | NM_000024
AGT	**angiotensinogen** | NM_000029
AGTR1	**Angiotensin II Receptor, Type 1** | NG_008468.1
AGTR2	**angiotensin II receptor type 2** | NM_000686
BDKRB2	**bradykinin receptor B2** | NM_000623
CACNA1C	**Calcium voltage-gated channel subunit alpha 1 C** | NM_000719
CACNB2	**Calcium voltage-gated channel auxiliary subunit beta 2** | ENSG00000165995
CALCA	**Calcitonin-Related Polypeptide Alpha** | ENSG00000110680
CLCNKA	**Chloride voltage-gated channel Ka** | ENSG00000186510
CLCNKB	**Chloride voltage-gated channel Kb** | ENSG00000184908
CORIN	**Corin, Serine Peptidase** | ENSG00000145244
CYBA	**Cytochrome B-245, Alpha Polypeptide** | ENSG00000051523
CYP17A1	**Cytochrome P450 family 17 subfamily A member 1** | ENSG00000148795
CYP4A11	**Cytochrome P450 family 4 subfamily A member 11** | ENSG00000187048
DRD3	**Dopamine Receptor D3** | ENSG00000151577
ECE1	**Endothelin Converting Enzyme 1** | ENSG00000117298
EDN1	**endothelin 1** | NM_001955
EDNRA	**Endothelin Receptor Type A** | ENSG00000151617
FGF5	**Fibroblast Growth Factor 5** | ENSG00000138675
GCH1	**GTP Cyclohydrolase 1** | NM_000161
GRK4	**G Protein-Coupled Receptor Kinase 4** | ENSG00000125388
KCNMB1	**Potassium calcium-activated channel subfamily M regulatory beta subunit 1** | ENSG00000145936
NOS2	**Nitric Oxide Synthase 2** | ENSG00000007171
NOS3	**nitric oxide synthase 3** | NM_000603
NPPA	**Natriuretic Peptide A** | ENSG00000175206
NPPC	**Natriuretic Peptide C** | ENSG00000163273
NR3C2	**Nuclear receptor subfamily 3 group C member 2** | ENSG00000151623
REN	**Renin** | ENSG00000143839
RETN	**Resistin** | ENSG00000104918
SCNN1A	**Sodium channel epithelial 1 alpha subunit** | ENSG00000111319
SLC12A3	**Solute carrier family 12 member 3** | ENSG00000070915
STK39	**Serine Threonine Kinase 39** | ENSG00000198648
WNK1	**WNK Lysine Deficient Protein Kinase 1** | ENSG00000060237

2.3. RIESGOS Y LIMITACIONES

HeartGenetics utiliza un estricto control de calidad, sin embargo, no se puede excluir la posibilidad de errores que pueden influir en el resultado de las pruebas. La fiabilidad de los resultados siempre está garantizada ya que las recomendaciones estándar de calidad se han seguido durante la ejecución de las pruebas genéticas por la HeartGenetics, Genetics and Biotechnology SA. Los resultados presentados en este informe se limitan a los conocimientos científicos existentes hasta la fecha de elaboración de esta prueba. HeartGenetics, Genetics and Biotechnology SA garantiza la exactitud del conocimiento científico presentado en el informe. Se han asumido como verdaderas todas las declaraciones anteriores sobre la identidad del paciente y del médico, el propósito del estudio, caso índice y la naturaleza y identificación de los productos biológicos analizados.

2.4. GESTIÓN DE LA CALIDAD

HeartGenetics, Genetics and Biotechnology SA es una empresa certificada ISO 9001 e ISO 13485 para el Sistema de Gestión de Calidad y aplica un Programa de Evaluación de Calidad Externa de UK NEQAS. El laboratorio que realiza esta prueba genética se compromete, en todo momento, a cumplir con todas las certificaciones aplicables y la Ley en su territorio.

2.5. TÉRMINOS Y CONDICIONES

HeartGenetics, Genetics and Biotechnology SA no se hará responsable ya sea en contrato, agravio, garantía, o bajo cualquier estatuto, o cualquier otra base de daños especiales, incidentales, indirectos punitivos, múltiples o consecuentes, asociados, resultantes de este documento, o uso incorrecto del producto descrito aquí, o cualquier uso de dicho producto fuera del alcance de las expresas licencias escritas o permisos concedidos por HeartGenetics, Genetics and Biotechnology SA, en la medida en que lo permita la ley.
Los resultados presentados en la Sección 3.1, Datos Genéticos, son de la responsabilidad del laboratorio que ejecutó la prueba genética.
Ninguna parte de esta publicación puede ser reproducida, distribuida o transmitida de ninguna forma ni por ningún medio (electrónico, mecánico, fotocopia o grabación) o almacenada en un sistema de recuperación, por cualquier motivo que no sea el uso interno de un titular de licencia sin la previa autorización por escrito de HeartGenetics.
En el desarrollo de su actividad, HeartGenetics, Genetics and Biotechnology SA cumple rigurosamente todas las exigencias previstas en la legislación adoptada por las instancias de la Unión Europea. El cumplimiento de las normas internas de los ordenamientos jurídicos respectivos corresponde a los socios de HeartGenetics, Genetics and Biotechnology SA. HeartGenetics, Genetics and Biotechnology SA no se hace responsable de posibles incumplimientos de las normas vigentes en los países de origen de sus socios.
© 2017 HeartGenetics, Genetics and Biotechnology SA. **Todos los derechos reservados.**

DIRECCIÓN TÉCNICA
HeartGenetics, Genetics and Biotechnology SA
Cantanhede, 2017-12-11
Portugal

Helena Vazão
Bióloga Molecular, PhD
Directora Asociada del Laboratorio
(Responsabilidad de la operación)

Susana Rodrigues Santos
Especialista en Genética Humana; Biología Molecular, PhD
Directora del Laboratorio
(Responsabilidad de la validación)

3. APÉNDICE

3.1. DATOS GENÉTICOS

Los resultados, descritos según la nomenclatura HGVS (`http://www.hgvs.org`), se presentan en la siguiente tabla. Los alelos que contribuyen a la hipertensión arterial se obtuvieron del ensayo clínico de la HeartGenetics y de referencias científicas.

No se identificaron otras variantes genéticas del panel de HeartGenetics, además de las que se muestran en la tabla.

Gen	Referencia de la variante genética		Cambio nucleotídico [1]	Cambio aminoacídico	Observación [2]
	HGMD	Ensembl			
ACE	CG900332	rs4646994	-/(289BP ALU) intr16	–	htc
ADRA1A	CM064954	rs1048101	c.1039C>T	p.Arg347Cys	hmc
ADRA1A	CR065635	rs17333700	c.1269+4397G>C	–	wt
ADRB1	CM994344	rs1801253	c.1165G>C	p.Gly389Arg	htc
AGTR1	–	rs5182	c.573C>T	p.Leu191Leu	wt
CYBA	CR033688	rs9932581	c.*-932A>G	–	hmc
CYBA	CR073543	rs72811418	c.*-675A>T	–	hmc
CYP17A1	–	rs11191548	c.*3251C>T	–	htc
CYP4A11	CR086218	rs9332978	c.*-845A>G	–	wt
DRD3	CM033372	rs6280	c.25A>G	p.Ser9Gly	htc
ECE1	–	rs212526	c.762+245A>G	–	hmc
EDN1	CM993569	rs5370	c.594G>T	p.Lys198Asn	htc
FGF5	–	rs1458038	g.81164723G>A	–	htc
KCNMB1	CM078442	rs2301149	c.328G>C	p.Val110Leu	hmc
NOS3	CM981388	rs1799983	c.894T>G	p.Asp298Glu	hmc
NPPA	CM040788	rs5065	c.454T>C	p.Term152Arg	wt
NPPA	–	rs5068	c.*92C>T	–	hmc
NPPA	CM057551	rs5063	c.94A>G	p.Met32Val	htc
NPPC	CR024227	rs5268	c.*82G>A	–	hmz
NR3C2	CR030126	rs2070951	c.*-2C>G	–	htc
REN	CR023838	rs12750834	c.*-5319C>T	–	htc
REN	CS080736	rs5707	c.492+17T>G	–	htc
REN	–	rs11240688	c.98+802T>C	–	htc
RETN	CR032443	rs3745368	c.*62A>G	–	hmc
SCNN1A	CM994637	rs2228576	c.1987A>G	p.Thr663Ala	htc
SCNN1A	CR024763	rs3759324	c.*-756A>G	–	wt
SLC12A3	–	rs13306673	c.283-54T>C	–	hmc
WNK1	CR054937	rs1468326	c.*-5231A>C	–	hmc

[1] El ID numérico asociado a cada una de las alteraciones, está indexado a una secuencia de referencia obtenida de la base de datos Ensembl (`http://www.ensembl.org/index.html`).
[2] HMC - Homocigosis; HTC – Heterocigosis; WT – Wild type

3.2. PHARMACOGENETICS DETAILED INFORMATION

Clase de fármaco	Fármaco [1]	Eje metabólico	Variante	Observación	Efecto antihipertensivo
Antagonistas de los receptores de la angiotensina II	Irbesartán	EV	EDN1, CM993569 / rs5370	Heterocigoto	Efectivo

Antagonistas de los receptores de la angiotensina II	Valsartán	SRAA	REN, CR023838 / rs12750834	Heterocigoto	Eficacia moderada
Betabloqueantes	Atenolol	EV	ADRB1, CM994344 / rs1801253	Heterocigoto	Efectiva en presencia del haplotipo *ADRB1* C(CM994344)/A(CM004689) (Arg389-Ser49)
Betabloqueantes	Betabloqueante no especificado	EV	ADRB1, CM994344 / rs1801253	Heterocigoto	Efectiva en presencia del haplotipo *ADRB1* C(CM994344)/A(CM004689) (Arg389-Ser49)
Betabloqueantes	Betabloqueante no especificado	SRAA	CYP17A1, – / rs11191548	Heterocigoto	Eficacia moderada en la reducción de la presión arterial diastólica
Betabloqueantes	Atenolol	EV	EDN1, CM993569 / rs5370	Heterocigoto	Efectivo
Bloqueadores de los canales de calcio	Nifedipina	EV	ADRA1A, CM064954 / rs1048101	Homocigoto	Eficaz en la reducción de la presión arterial
Bloqueadores de los canales de calcio	Bloqueante de los canales de calcio no especificado	CS/ATR	NPPA, CM040788 / rs5065	Wild type	Individuos con el genotipo TT benefician del tratamiento con bloqueadores de los canales de calcio
Bloqueadores de los canales de calcio	Verapamilo	EV	KCNMB1, CM078442 / rs2301149	Homocigoto	Reducción del riesgo de eventos cardiovasculares en pacientes hipertensos con enfermedad arterial coronaria
Bloqueadores de los canales de calcio	Diltiazem	SRAA	CYP17A1, – / rs11191548	Heterocigoto	No asociada con la respuesta terapéutica
Bloqueadores de los canales de calcio	Amlodipino	EV	NOS3, CM981388 / rs1799983	Homocigoto	Eficaz en la reducción del riesgo de eventos cardiovasculares
Diuréticos	Diurético no especificado	SRAA	CYP17A1, – / rs11191548	Heterocigoto	Eficacia moderada en la reducción de la presión arterial diastólica
Diuréticos	Hidroclorotiazida	EV	NOS3, CM981388 / rs1799983	Homocigoto	Eficaz en la reducción de la presión diastólica
Diuréticos	Tiazidas	CS/ATR	SLC12A3, – / rs13306673	Homocigoto	Efectivo
Inhibidores de la Enzima Convertidora de la Angiotensina (ECA)	Perindopril	SRAA	AGTR1, – / rs5182	Wild type	Eficaz. Reducción del riesgo de eventos cardiovasculares

[1] **Inhibidores de la ECA (enzima convertidora de la angiotensina):** imidapril, captopril, perindopril, quinapril, benazepril;
ARA-II (antagonistas de los receptores de la angiotensina II): valsartán, candesartán, losartán, irbesartán;
BCC (bloqueadores de los canales de calcio): amlodipino, diltiazem, nifedipino, nitrendipino, verapamil;
Diuréticos: tiazidas, hidroclorotiazida, espironolactona;
Betabloqueadores: metoprolol, atenolol.

3.3. EVIDENCIAS PARA LOS MARCADORES MOLECULARES Y PARA LA FARMACOGENÉTICA

El anexo incluye una interpretación detallada en relación con el riesgo genético que predispone a la hipertensión arterial y el nivel de evidencia con respecto a la farmacogenética. Todas las evidencias son apoyadas por publicaciones científicas indexadas en PubMed (`http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed`) y por la base de datos HGMD Profesional 2015.4 (`http://www.hgmd.org`),accedidos en marzo de 2016.

ACE, CG900332 / rs4646994

La enzima convertidora de angiotensina (ECA) desempeña un papel crucial en la homeostasis del sódio, proporcionando la síntesis de la angiotensina II y la inactivación de la bradiquinina que resulta en un aumento de la vasoconstricción y de la presión arterial. El estudio HyperGen ha indicado que el efecto de la variante emphECA I/D también depende del genotipo del gen *AGT* donde las evidencias de este estudio apuntan a la necesidad de un análisis genético integrador [1, 2]. El análisis de una subpoblación del estudio de Rotterdam demostró que en pacientes con diabetes tipo II, la presión arterial sistólica y el riesgo de hipertensión aumentan con el número de genotipos de riesgo presentes para las variantes ECA_CG900332 y AGT_CM920010 del sistema RAS y para la variante del gen de sensibilidad a la sal ADD1_CM021240 [3].

ADRA1A, CM064954 / rs1048101

El receptor adrenérgico α-1A (ADRA1A) participa en la homeostasis de la presión arterial, en la modulación de la vasoconstricción periférica y en la respuesta cardiovascular al estrés. Polimorfismos que alteran la actividad de esta proteína pueden contribuir para la hipertensión arterial en individuos normotensos de riesgo y empeorar el cuadro clínico de los hipertensos [4, 5]. Aunque varios estudios muestran una asociación entre las variantes del gen *ADRA1A* y los cambios en la presión arterial, los resultados difieren entre poblaciones. Según el ensayo clínico llevado a cabo por HeartGenetics en 600 caucásicos, existe una predisposición a la hipertensión arterial asociada con el genotipo TT.

Terapéutica
Los pacientes hipertensos con alelo T:
- nifedipina es más eficaz en la reducción de la presión arterial [6].

ADRA1A, CR065635 / rs17333700

El receptor adrenérgico α-1A (ADRA1A) participa en la homeostasis de la presión arterial, en la modulación de la vasoconstricción periférica y en la respuesta cardiovascular al estrés. La presencia de polimorfismos que alteran la actividad de esta proteína pueden contribuir al desarrollo de la hipertensión arterial en individuos normotensos de riesgo y empeorar el cuadro clínico de los hipertensos [4, 5]. Aunque varios estudios muestran una asociación entre las variantes del gen *ADRA1A* y los cambios en la presión arterial, los resultados difieren entre poblaciones. Según el ensayo clínico llevado a cabo por HeartGenetics en 600 caucásicos, existe una predisposición a la hipertensión arterial asociada con el genotipo GG.

ADRB1, CM994344 / rs1801253

El receptor adrenérgico β1 (ADRB1), es un receptor que tiene afinidad por la epinefrina y la norepinefrina y está implicado en la homeostasis de la presión arterial, de la estimulación cardiaca y de la vasodilatación coronaria.

Terapéutica
Pacientes portadores del haplotipo ADRB1 C(CM994344)/A (CM004689) (también descrito como haplotipo Arg389-Ser49):
- tratamiento con atenolol es más eficaz que con verapamil [7, 8, 9, 10].
- varias evidencias indican que la terapia con β-bloqueantes promueve un aumento en la fracción de eyección y del nivel de supervivencia relacionada con la insuficiencia cardíaca [7, 8, 11].

AGTR1, – / rs5182

Los receptores de angiotensina II tipo 1 (AGTR1) desempeñan un papel importante en la vasoconstricciónе y en la retención de agua y sales [12].

Terapéutica
Pacientes hipertensos con enfermedad arterial coronaria con el genotipo TT:
- perindopril es más eficaz y el riesgo de eventos cardiovasculares es menor [13].

CYBA, CR033688 / rs9932581

El gen *CYBA* que codifica la cadena ligera α del citocromo b-245, un polipéptido implicado en la fagocitosis y en la producción del anión superóxido, implicado en la etiología de la hipertensión. El alelo G se asocia con la hipertensión [14].

CYBA, CR073543 / rs72811418

El gen emphCYBA codifica la cadena ligera α del citocromo b-245, un polipéptido implicado en la producción de anión superóxido, que participa en el estrés oxidativo. Este polimorfismo se asocia con un aumento del estrés oxidativo mediado por la NADPH oxidasa, implicado en la etiología de la hipertensión, del accidente cerebrovascular y de la aterosclerosis asintomática [15]. La prevalencia del genotipo TT es más alto en los caucásicos hipertensos en comparación con los normotensos (153 normotensos, vs. 199 hipertensos, TT 90.9 %, P = 0.018). Los pacientes hipertensos con genotipo TT también tienen una mayor presión sistólica [16]. Según el ensayo clínico llevado a cabo por HeartGenetics en 600 caucásicos, existe una predisposición a la hipertensión asociada con el genotipo TT.

CYP17A1, – / rs11191548

El gen*CYP17A1* codifica un miembro de la superfamilia de enzimas del citocromo P450, que está implicado en la producción de progestinas, mineralocorticoides, glucocorticoides, andrógenos y estrógenos. Se identificó la asociación entre el alelo T y los niveles más altos de la presión arterial [17, 18, 19].

Terapéutica
Hipertensos portadores del alelo T:
- terapia con β-bloqueadores o diuréticos no es totalmente eficaz en la reducción de la presión arterial diastólica (P = 0.018).
- no asociada con la respuesta terapéutica al diltiazem [20].

CYP4A11, CR086218 / rs9332978
La enzima CYP4A11 convierte el ácido araquidónico en ácido 20-hidroxieicosatetranóico, un metabolito implicado en la regulación de la presión arterial. Según el ensayo clínico llevado a cabo por HeartGenetics en 600 caucásicos, existe una predisposición a la hipertensión arterial asociada con el genotipo AA.

DRD3, CM033372 / rs6280
El receptor dopaminérgico D3 , codificado por el gen *DRD3*, participa en la regulación del balance de sodio, en el que la dopamina inhibe la reabsorción de NaCl al nivel de los túbulos proximales y distales renales. Varios estudios *in vitro* y en modelos animales han demostrado la relación entre los cambios en el sistema dopaminérgico renal y la etiología de la hipertensión dependiente de la sal [21, 22]. Según el ensayo clínico llevado a cabo por HeartGenetics en 600 caucásicos, existe una predisposición a la hipertensión arterial asociada alelo G.

ECE1, – / rs212526
La enzima conversora de endotelina 1 está implicada en el procesamiento proteolítico de los precursores de la endotelina en sus isoformas activas. La endotelina 1 es un potente vasoconstrictor cuya producción está asociada a los niveles de angiotensina II y de presión arterial. El alelo G se asocia con aumento de la presión diastólica en ambos sexos y al aumento de la presión sistólica en las mujeres [23].

EDN1, CM993569 / rs5370
La endotelina 1 es un péptido vasoconstrictor producido por las células endoteliales vasculares que desempeña un papel fundamental en la homeostasis vascular. Los altos niveles de endotelina 1 circulante están asociados con un aumento de la presión arterial [24, 25, 26]. Las variantes del gen *EDN1* están asociadas con fenotipos de la presión arterial en los caucásicos, y el efecto del genotipo modulado por los niveles de actividad física o la capacidad cardiorrespiratoria [27]. Según el ensayo clínico llevado a cabo por HeartGenetics en 600 caucásicos, existe una predisposición a la hipertensión arterial asociado con el genotipo GT.

FGF5, – / rs1458038
El factor de crecimiento de fibroblastos participa en varios procesos biológicos, incluyendo el crecimiento celular, el desarrollo embrionario, la reparación de tejidos y el crecimiento tumoral. Este polimorfismo se asocia con una mayor susceptibilidad para la hipertensión [28, 29].

KCNMB1, CM078442 / rs2301149
La subunidad β del canal de potasio 1 activado por calcio regula el transporte de los iones de potasio y está involucrada en la regulación de la presión arterial diastólica (PAD) [30]. La implicación directa del canal BK en la regulación de la PAD se ha demostrado en estudios epidemiológicos poblacionales de base genética y funcional [30]. Según el ensayo clínico llevado a cabo por HeartGenetics en 600 caucásicos, existe una predisposición a la hipertensión asociada con el alelo C.

Terapéutica
Pacientes hipertensos con enfermedad de las arterias coronarias con genotipo CC:
- verapamilo reduce el riesgo de eventos cardiovasculares adversos [31].

NOS3, CM981388 / rs1799983
La enzima óxido nítrico sintetasa 3 endotelial (NOS3) es un mediador cardiovascular que promueve la relajación del músculo liso al nivel de los vasos sanguíneos. El genotipo GG se asocia con un mayor riesgo de hipertensión (OR = 2.79; 95 %CI = [1.32;5.89]; P = 0.007) [32, 33]. El riesgo aumenta si se asocia con el genotipo GG (CM950016) del gen *ADRB2* (OR = 7.64, 95 %CI = [2.88;20.29], P = 0.00005) [34].

Terapéutica
Pacientes hipertensos con el genotipo GG:
- la hidroclorotiazida es eficaz en la reducción de la presión arterial diastólica [35].
Pacientes hipertensos con el alelo G:
- el amlodipino es más eficaz que el lisinopril en la reducción del riesgo cardiovascular, incluyendo el riesgo de infarto de miocardio, cardiopatía isquémica y accidente cerebrovascular [35].

NPPA, – / rs5068
El precursor del péptido natriurético A (NPPA) regula el tono vascular y la homeostasis de sodio. El alelo T se asocia con una mayor concentración de los precursores de los péptidos natriuréticos A y B [36]. Portadores del alelo T tienen niveles más bajos de presión arterial, tanto sistólica (0.9-1.5mmHg) y diastólica (0.3-0.8mmHg) y un menor riesgo de hipertensión arterial (OR = 0.85, P = 4×10^{-5}) [36].

NPPA, CM040788 / rs5065
El precursor del péptido natriurético A (NPPA)regula el tono vascular y la homeostasis de sodio [37].

Terapéutica
Los pacientes hipertensos con genotipo TT:
- los antagonistas del calcio están asociados con un menor riesgo de efectos adversos asociados con la enfermedad cardiovascular [38].

NPPA, CM057551 / rs5063
El precursor del péptido natriurético A, codificado por el gen *NPPA*, es importante en la homeostasis cardiovascular mediante el control de la natriuresis, la diuresis y la vasodilatación. Polimorfismos del gen *NPPA* puedem alterar los niveles circulantes de peptídeo natriurético atrial (ANP) y varios estudios han demostrado una asociación con los cambios en la presión arterial, aunque los resultados difieren entre poblaciones [39]. Según el ensayo clínico llevado a cabo por HeartGenetics en 600 caucásicos, existe una predisposición a la hipertensión arterial asociada con el genotipo AG.

NPPC, CR024227 / rs5268
El precursor del péptido natriurético de tipo C (CNP), codificado por el gen *NPPC*, desempeña una función vasoactiva y natriurética. Las concentraciones de péptido natriurético atrial son más altas en los pacientes con hipertensión debido a la vasodilatación, natriuresis y supresión del sistema renina-angiotensina (RAS) [40]. El alelo A se asocia con un mayor riesgo de hipertensión, sobre todo en personas menores de 65 años [41]. De acuerdo con el ensayo clínico realizado por HeartGenetics en 600 caucásicos, existe una predisposición a la hipertensión asociada con el genotipo AA.

NR3C2, CR030126 / rs2070951
El NR3C2 es un receptor de aldosterona que regula el equilibrio electrolítico y la presión arterial. Cuando está presente en heterocigosis, esta variante no está asociada con la patología [42].

REN, – / rs11240688
La enzima renina, codificada por el gen *REN*, cataliza la primera reacción de la cascada de activación de la angiotensina II, que conduce a la secreción de aldosterona, a la vasoconstricción y al aumento de la presión arterial [43]. Cuando está presente en heterocigosis, esta variante no está asociada con la patología [44].

REN, CR023838 / rs12750834
La enzima renina, codificada por el gen *REN*, cataliza la primera reacción de la cascada de activación de la angiotensina II, que conduce a la secreción de aldosterona, a la vasoconstricción y al aumento de la presión arterial. El alelo T se asocia con una mayor expresión de REN, con el aumento de la presión diastólica (población I: media = 1.5 mmHg y 95 %CI = [0.3;2.8] y población II: media = 1.1 mmHg y 95 %CI = [0.1;2.1]) y con la hipertensión arterial [45].

Terapéutica
Los portadores del alelo T hipertensos:
- valsartán es ineficaz en la reducción de la presión arterial [46].

REN, CS080736 / rs5707
La enzima renina, codificada por el gen *REN*, cataliza la primera reacción de la cascada de activación de la angiotensina II, que conduce a la secreción de aldosterona, a la vasoconstricción y al aumento de la presión arterial. Cuando está presente en heterocigosis, esta variante no está asociada con la patología [43].

RETN, CR032443 / rs3745368
La resistina, codificada por el gen *RETN*, es una citocina que induce resistencia a la insulina en las células adiposas, lo que permite inferir una relación entre la obesidad y la diabetes. Los pacientes diabéticos hipertensos con el genotipo GG tienen valores de presión arterial sistólica y diastólica más alta (GG:GA/AA; 144 $\pm$ 21 mmHg:139 $\pm$ 21 mmHg, P = 0.004; 87 $\pm$ 13 mmHg:84 $\pm$ 14 mmHg, P = 0.002). El genotipo GG también es más común entre los diabéticos hipertensos(GG:GA/AA = 40.0 %:29.4 %, OR = 1.464, 95 %CI = [1.180;1.817], P$<$0.001). El genotipo GG puede, por lo tanto, estar relacionado con un mayor riesgo para el desarrollo de la hipertensión relacionada con la resistencia a la insulina [47].

SCNN1A, CM994637 / rs2228576
La subunidad α del canal de sodio sensible a la amilorida media la electrodifusión del sodio a través de la membrana apical de las células epiteliales, la difusión del agua por ósmosis y la reabsorción renal de sodio [48]. Cuando está presente en heterocigosis, esta variante no está asociada con la patología [49].

SCNN1A, CR024763 / rs3759324
La subunidad α del canal de sodio sensible a la amilorida media la electrodifusión del sodio a través de la membrana apical de las células epiteliales, la difusión del agua por ósmosis y la reabsorción renal de sodio. Menores niveles de expresión de esta subunidad en los individuos portadores del genotipo AA pueden conducir a una reducción en la reabsorción renal de sodio, actuando como un factor de protección contra la hipertensión arterial [50].

SLC12A3, – / rs13306673

El cotransportador Na:Cl de las células tubulares distales es codificado por el gen *SLC12A3*. Este transportador es sensible a las tiazidas que promueven la reducción de la reabsorción de sales y agua, aumentando la excreción de los iones de sodio, potasio y magnesio. Este polimorfismo se asocia con la hipertensión arterial, sin embargo, es necesario realizar más estudios para proporcionar una evidencia clínica directa [51]. Este polimorfismo tiene importancia para la terapéutica.

Terapéutica
Hipertensos con el genotipo CC:
- las tiazidas son eficaces [52].

WNK1, CR054937 / rs1468326

El gen *WNK1* codifica una serina/treonina quinasa importante en la regulación de la homeostasis de electrolitos. La proteína WNK1 se expresa en la nefrona distal y se considera un regulador clave de la presión arterial mediante el control del transporte de iones de sodio y de cloruro al nivel de las células epiteliales del túbulo renal. La asociación entre el alelo C, la hipertensión y el aumento de la presión sistólica (Z = +2.241, P = 0.025) y diastólica (Z = +1.992, P = 0.046) se demostró en un análisis de 100 familias de procedencia europea (MRC British Genetics of Hypertension study resource) [53].

HeartGenetics, Genetics and Biotechnology SA
Biocant Park, Núcleo 04, Lote 4A, 3060-197 Cantanhede, Portugal
(+351) 231 410 896 | lab_operations@heartgenetics.com | www.heartgenetics.com

4. REFERENCIAS

[1] D. R. Dengel, M. D. Brown, R. E. Ferrell, and M. A. Supiano, American journal of hypertension **14**, 1178 (2001).
[2] A. I. Lynch, W. Tang, G. Shi, R. B. Devereux, J. H. Eckfeldt, and D. K. Arnett, Journal of Human Hypertension **26**, 133 (2012).
[3] M. Yazdanpanah, Y. S. Aulchenko, A. Hofman, J. A. Janssen, F. A. Sayed-Tabatabaei, R. H. van Schaik, O. H. Klungel, B. H. Stricker, H. A. Pols, J. C. Witteman, *et al.*, Diabetes **56**, 1905 (2007).
[4] Z. Taherzadeh, L. M. Brewster, G. A. Van Montfrans, and E. VanBavel, The Journal of Clinical Hypertension **12**, 431 (2010).
[5] D. Gu, D. Ge, H. Snieder, J. He, S. Chen, J. Huang, B. Li, R. Chen, and B. Qiang, Journal of Hypertension **24**, 1057 (2006).
[6] Y. Zhang, X. Hong, H. Liu, Y. Huo, and X. Xu, Journal of Human Genetics **54**, 360 (2009).
[7] J. A. Johnson, I. Zineh, B. J. Puckett, S. P. McGorray, H. N. Yarandi, and D. F. Pauly, Clinical Pharmacology & Therapeutics **74**, 44 (2003).
[8] J. Shin and J. A. Johnson, Pharmacotherapy **27**, 874 (2007).
[9] M. Pacanowski, Y. Gong, R. Cooper-Dehoff, N. Schork, M. Shriver, T. Langaee, C. Pepine, and J. Johnson, Clinical Pharmacology & Therapeutics **84**, 715 (2008).
[10] J. Liu, Z.-Q. Liu, B.-N. Yu, F.-H. Xu, W. Mo, G. Zhou, Y.-Z. Liu, Q. Li, and H.-H. Zhou, Clinical Pharmacology & Therapeutics **80**, 23 (2006).
[11] T. Suonsyrjä, K. Donner, T. Hannila-Handelberg, H. Fodstad, K. Kontula, and T. P. Hiltunen, Pharmacogenetics and Genomics **20**, 342 (2010).
[12] N. Martínez-Rodríguez, C. Posadas-Romero, G. Cardoso, J. M. Pérez-Rodríguez, N. Pérez-Hernández, M. Vallejo, and G. Vargas-Alarcón, Journal of Renin-Angiotensin-Aldosterone System **13**, 133 (2012).
[13] J. J. Brugts, E. Boersma, and M. L. Simoons, Pharmacogenomics **11**, 1115 (2010).
[14] G. San José, M. U. Moreno, S. Oliván, O. Beloqui, A. Fortuno, J. Díez, and G. Zalba, Hypertension **44**, 163 (2004).
[15] G. San Jose, A. Fortuno, J. Diez, G. Zalba, *et al.*, Clinical Science **114**, 173 (2008).
[16] M. U. Moreno, G. San Jose, A. Fortuno, O. Beloqui, J. Redon, F. J. Chaves, D. Corella, J. Díez, and G. Zalba, Journal of Hypertension **25**, 1620 (2007).
[17] N. Kato, F. Takeuchi, Y. Tabara, T. N. Kelly, M. J. Go, X. Sim, W. T. Tay, C.-H. Chen, Y. Zhang, K. Yamamoto, *et al.*, Nature Genetics **43**, 531 (2011).
[18] I. C. for Blood Pressure Genome-Wide Association Studies *et al.*, Nature **478**, 103 (2011).
[19] C. Newton-Cheh, T. Johnson, V. Gateva, M. D. Tobin, M. Bochud, L. Coin, S. S. Najjar, J. H. Zhao, S. C. Heath, S. Eyheramendy, *et al.*, Nature Genetics **41**, 666 (2009).
[20] V. Hamrefors, M. Sjögren, P. Almgren, B. Wahlstrand, S. Kjeldsen, T. Hedner, and O. Melander, Journal of Hypertension **30**, 1151 (2012).
[21] C. Zeng, D. Wang, L. D. Asico, W. J. Welch, C. S. Wilcox, U. Hopfer, G. M. Eisner, R. A. Felder, and P. A. Jose, Hypertension **43**, 654 (2004).
[22] G. Luippold, C. Zimmermann, M. Mai, D. Kloor, D. Starck, G. Gross, and B. Mühlbauer, Journal of the American Society of Nephrology **12**, 2272 (2001).
[23] M. Banno, H. Hanada, K. Kamide, Y. Kokubo, A. Kada, J. Yang, C. Tanaka, S. Takiuchi, T. Horio, T. Matayoshi, *et al.*, Hypertension Research **30**, 513 (2007).
[24] A. V. Agapitov and W. G. Haynes, Journal of Renin-Angiotensin-Aldosterone System **3**, 1 (2002).
[25] T. Asai, T. Ohkubo, T. Katsuya, J. Higaki, Y. Fu, M. Fukuda, A. Hozawa, M. Matsubara, H. Kitaoka, I. Tsuji, *et al.*, Hypertension **38**, 1321 (2001).
[26] J. J. Jin, J. Nakura, Z. Wu, M. Yamamoto, M. Abe, Y. Tabara, Y. Yamamoto, M. Igase, K. Kohara, and T. Miki, Hypertension **41**, 163 (2003).
[27] T. Rankinen, T. Church, T. Rice, N. Markward, A. S. Leon, D. C. Rao, J. S. Skinner, S. N. Blair, and C. Bouchard, Hypertension **50**, 1120 (2007).
[28] Y. Tabara, K. Kohara, Y. Kita, N. Hirawa, T. Katsuya, T. Ohkubo, Y. Hiura, A. Tajima, T. Morisaki, T. Miyata, *et al.*, Hypertension **56**, 973 (2010).
[29] B. Xi, Y. Shen, K. H. Reilly, X. Wang, and J. Mi, Metabolism **62**, 196 (2013).
[30] J. M. Fernández-Fernández, M. Tomás, E. Vázquez, P. Orio, R. Latorre, M. Sentí, J. Marrugat, M. A. Valverde, *et al.*, Journal of Clinical Investigation **113**, 1032 (2004).
[31] A. L. Beitelshees, Y. Gong, D. Wang, N. J. Schork, R. M. Cooper-DeHoff, T. Y. Langaee, M. D. Shriver, W. Sadee, H. J. Knot, C. J. Pepine, *et al.*, Pharmacogenetics and Genomics **17**, 719 (2007).
[32] J. P. Casas, G. L. Cavalleri, L. E. Bautista, L. Smeeth, S. E. Humphries, and A. D. Hingorani, American Journal of Epidemiology **164**, 921 (2006).
[33] G. E. Cooke, A. Doshi, and P. F. Binkley, Pharmacogenomics **8**, 1723 (2007).
[34] M. Misono, S. Maeda, M. Iemitsu, Y. Nakata, T. Otsuki, J. Sugawara, H. Zempo, M. Yoshizawa, A. Miyaki, S. Kuno, *et al.*, Journal of Hypertension **27**, 1377 (2009).
[35] S. T. Turner, A. B. Chapman, G. L. Schwartz, and E. Boerwinkle, American Journal of Hypertension **16**, 834 (2003).
[36] C. Newton-Cheh, M. G. Larson, R. S. Vasan, D. Levy, K. D. Bloch, A. Surti, C. Guiducci, S. Kathiresan, E. J. Benjamin, J. Struck, *et al.*, Nature Genetics **41**, 348 (2009).
[37] D. Conen, R. J. Glynn, J. E. Buring, P. M. Ridker, and R. Y. Zee, Hypertension **50**, 1114 (2007).
[38] A. I. Lynch, E. Boerwinkle, B. R. Davis, C. E. Ford, J. H. Eckfeldt, C. Leiendecker-Foster, and D. K. Arnett, Jama **299**, 296 (2008).
[39] A. I. Lynch, S. A. Claas, and D. K. Arnett, Current Hypertension Reports **11**, 35 (2009).
[40] G. Bricca and P. Lantelme, Archives of Cardiovascular Diseases **104**, 403 (2011).
[41] K. Ono, T. Mannami, S. Baba, H. Tomoike, S.-i. Suga, N. Iwai, *et al.*, Hypertension Research: Official Journal of the Japanese Society of Hypertension **25**, 727 (2002).
[42] N. van Leeuwen, M. Caprio, C. Blaya, F. Fumeron, P. Sartorato, V. Ronconi, G. Giacchetti, F. Mantero, F. L. Fernandes-Rosa, C. Simian, *et al.*, Hypertension **56**, 995 (2010).
[43] M. L. Mansego, J. Redon, R. Marin, V. Gonzalez-Albert, J. C. Martin-Escudero, M. J. Fabia, F. Martinez, and F. J. Chaves, Journal of Hypertension **26**, 230 (2008).
[44] C.-C. Huang, C.-M. Chung, S.-I. Hung, H.-B. Leu, T.-C. Wu, P.-H. Huang, S.-J. Lin, W.-H. Pan, and J.-W. Chen, European Journal of Clinical Investigation **41**, 828 (2011).
[45] C. Vangjeli, N. Clarke, U. Quinn, P. Dicker, O. Tighe, C. Ho, E. O'Brien, and A. V. Stanton, Circulation: Cardiovascular Genetics **3**, 53 (2010).
[46] T. Konoshita, N. Kato, S. Fuchs, S. Mizuno, C. Aoyama, M. Motomura, Y. Makino, S. Wakahara, I. Inoki, I. Miyamori, *et al.*, Diabetes Care **32**, 1485 (2009).
[47] M.-S. Tan, S.-Y. Chang, D.-M. Chang, J. C.-R. Tsai, and Y.-J. Lee, Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism **88**, 1258 (2003).
[48] F. F. Samaha, R. C. Rubenstein, W. Yan, M. Ramkumar, D. I. Levy, Y. J. Ahn, S. Sheng, and T. R. Kleyman, Journal of Biological Chemistry **279**, 23900 (2004).
[49] M. R. Irvin, A. I. Lynch, E. K. Kabagambe, H. K. Tiwari, J. I. Barzilay, J. H. Eckfeldt, E. Boerwinkle, B. R. Davis, C. E. Ford, and D. K. Arnett, Journal of Hypertension **28**, 2076 (2010).
[50] N. Iwai, S. Baba, T. Mannami, T. Ogihara, and J. Ogata, Journal of the American Society of Nephrology **13**, 80 (2002).
[51] O. Melander, M. Orho-Melander, K. Bengtsson, U. Lindblad, L. R˚astam, L. Groop, and U. L. Hulthén, Hypertension **36**, 389 (2000).
[52] T. Matayoshi, K. Kamide, S. Takiuchi, M. Yoshii, Y. Miwa, Y. Takami, C. Tanaka, M. Banno, T. Horio, S. Nakamura, *et al.*, Hypertension Research: Official Journal of the Japanese Society of Hypertension **27**, 821 (2004).
[53] S. J. Newhouse, C. Wallace, R. Dobson, C. Mein, J. Pembroke, M. Farrall, D. Clayton, M. Brown, N. Samani, A. Dominiczak, *et al.*, Human Molecular Genetics **14**, 1805 (2005).