



# Hipertensión y riesgo vascular

[www.elsevier.es/hipertension](http://www.elsevier.es/hipertension)



## ORIGINAL

# Polimorfismos de un solo nucleótido en genes de endotelina-1 y su receptor A asociados a daño cardiovascular en hipertensión arterial esencial

S.R. Tamiozzo<sup>a</sup>, O.C. Lassen<sup>a,b</sup>, J. Herrera<sup>c</sup>, P. Igarzabal<sup>a</sup>, S. Tabares<sup>c</sup> y A. Sembaj<sup>c,\*</sup>

<sup>a</sup> Servicio de Cardiología, Hospital Córdoba, Córdoba, Argentina

<sup>b</sup> Cátedra de Semiología I, Facultad de Ciencias Médicas, Universidad Nacional de Córdoba, Córdoba, Argentina

<sup>c</sup> Cátedra de Bioquímica y Biología Molecular, Facultad de Ciencias Médicas, Universidad Nacional de Córdoba, Córdoba, Argentina

Recibido el 7 de junio de 2016; aceptado el 18 de octubre de 2016

### PALABRAS CLAVE

Hipertensión arterial esencial;  
Endotelina-1,  
Receptor A de endotelina-1;  
Polimorfismos genéticos

### Resumen

**Introducción:** El sistema endotelina, por su acción vasoconstrictora, participa en el desarrollo de hipertensión arterial esencial (HTAe). El análisis del polimorfismo de sus genes representa un nuevo enfoque en el estudio de esta enfermedad. Propusimos analizar la interacción entre ins/del A los estadios de HTAe y factores de riesgo con los polimorfismos 138ex1 del gen de endotelina-1 (ET-1) y H323H del gen del receptor A de ET-1 (ETRA).

**Pacientes y métodos:** Se analizó a 300 pacientes de ambos sexos, no parentales, que asistieron en forma consecutiva al consultorio de hipertensión arterial. Se les realizó un examen físico completo, electrocardiograma, ecocardiograma, y Rx de tórax. Se determinaron los polimorfismos mediante amplificación seguida con corte con enzimas de restricción a partir de ADN aislado de sangre periférica.

**Resultados:** El 46% de los pacientes tuvieron HTAe controlada, el 17,6% presentaron daño de órgano blanco o enfermedad cardiovascular, cerebral o renal. Se observó que los portadores del genotipo 4A/4A del polimorfismo 138ex1 ins/del A del gen de ET-1 mostraron menor frecuencia de enfermedad cardiovascular, renal y cerebral ( $p < 0,032$ ; IC 95%: 11,1-21,4). Para el polimorfismo H323H, la evaluación por imágenes mostró mayor frecuencia de dilatación de aurícula izquierda ( $p = 0,02$ ) y fibrilación auricular ( $p = 0,03$ ) entre los portadores T/T, y entre los C/C mayor frecuencia de cardiomegalia ( $p = 0,04$ ).

**Conclusión:** Los genotipos 4A/4A del gen de ET-1 y el T/T del gen de ETRA podrían participar agravando el daño cardiovascular. Su identificación contribuiría a reconocer subgrupos de pacientes con diferente riesgo.

© 2016 SEH-LELHA. Publicado por Elsevier España, S.L.U. Todos los derechos reservados.

\* Autor para correspondencia.

Correo electrónico: [asembaj@biomed.uncor.edu](mailto:asembaj@biomed.uncor.edu) (A. Sembaj).

## KEYWORDS

Essential hypertension; Endothelin-1, Receptor A of endothelin-1; Genetic polymorphisms

## Single nucleotide polymorphisms in genes of endothelin-1 and receptor A associated to cardiovascular in essential hypertension

### Abstract

**Introduction:** The endothelin system, for its vasoconstrictor action, is related to the development of essential hypertension (HTAe). The polymorphism analysis of their genes represents a new approach to the study of this disease. We propose to analyze the interaction between stages of essential hypertension (HTAe) and risk factors with polymorphisms 138ex1 ins/del A gene endothelin-1 (ET-1) and H323H receptor gene A ET-1 (ETRA).

**Patients and methods:** We included 300 patients of both sexes, unrelated, who consecutively attended the clinic hypertension medical service. Each one underwent a complete physical examination, electrocardiogram, echocardiogram, and Rx thorax. The degree of severity of hypertension was determined in stages. The determination of polymorphisms was performed by amplification followed by cutting by specific restriction enzyme from DNA obtained from peripheral blood.

**Results:** The 46% of patients had HTAe controlled, 17.6% had organ damage or cardiovascular, brain or kidney disease. It was observed that the 4A/4A carriers showed lower frequency of cardiovascular disease, kidney and brain ( $P<.032$ ; 95% CI: 11.1-21.4). For H323H polymorphism, the evaluation by images showed a higher frequency of the dilations of left auricular ( $P=.02$ ) and auricular fibrillation ( $P=.03$ ) between the T/T carrier, a higher frequency of cardiomegaly was detected in C/C patients ( $P=.04$ ).

**Conclusion:** The genotypes, 4A/4A of the ET-1 gene and the T/T from ETRA gene might be involved in worse outcome of cardiovascular damage. Their identification could help recognize subgroups of the hypertensive patients with different risk.

© 2016 SEH-LELHA. Published by Elsevier España, S.L.U. All rights reserved.

## Introducción

La endotelina-1 (ET-1) es un potente péptido vasoconstrictor sintetizado principalmente por las células endoteliales vasculares<sup>1</sup>. La acción de ET-1 es ejercida a través de receptores específicos: el tipo ET A (ETRA) y el B (ETRB). Cuando ET-1 se une con ETRA, aumenta la resistencia vascular en sujetos con hipertensión a un nivel mayor que en los fumadores y en sujetos con hipercolesterolemia<sup>2</sup>. Lerman et al. informaron de una correlación significativa entre los niveles de endotelina en plasma y el número de sitios de enfermedad vascular<sup>3</sup>. Kumagai et al. describen que el nivel de ET-1 plasmática puede considerarse predictor del desarrollo de HTA en población japonesa<sup>4</sup>. Alrededor del 20-40% de la variación total de la presión sanguínea es atribuida a la influencia genética<sup>5</sup>. Numerosos trabajos asocian el polimorfismo +138ex1ins/del A gen de ET-1 con afección cardiovascular<sup>6</sup>, incremento del diámetro del ventrículo izquierdo<sup>7</sup>, endurecimiento del endotelio vascular<sup>8</sup>, aumento de la presión arterial en población obesa<sup>9</sup>, así como también un significativo rol en la patogénesis de la miocardiopatía dilatada<sup>10</sup>. Rahman et al. han estudiado variantes genéticas del gen de ETRA asociado a la tensión arterial<sup>5</sup>. En este sentido, el polimorfismo H323H del exón 6 del gen del receptor A de ET-1 se asoció con predicción de menor supervivencia en pacientes con miocardiopatía dilatada<sup>11</sup>.

Considerando el rol de ET-1 como regulador de la función endotelial y la fisiología vascular, dado que numerosos estudios de asociación vinculan la participación genética de este péptido con la patofisiología del daño cardiovascular,

y siendo la mayoría de los antecedentes bibliográficos provenientes de regiones geográficas que aportaron al acervo genético de nuestra población, nos propusimos investigar si los polimorfismos de genes de ET-1 y su receptor A tendrían influencia en la magnitud del daño que provoca la hipertensión arterial esencial (HTAe) en nuestra comunidad. Por ello, estudiamos la potencial participación del polimorfismo +138ex1 ins/del A del gen de ET-1 (138ex1 ins/delA) y del polimorfismo H323H del gen del receptor A de ET-1 (H323H ETRA) como causantes de la variabilidad de las alteraciones cardiovasculares provocada por HTA, en una cohorte de pacientes diagnosticados con HTAe de la ciudad de Córdoba (Argentina).

## Pacientes y métodos

### Población

Se seleccionó a 300 individuos no parentales, que asistieron en forma consecutiva al Servicio de Hipertensión Arterial de la Clínica Médica del Hospital Córdoba, en la ciudad de Córdoba (Argentina). Todos completaron un cuestionario sobre antecedentes familiares de enfermedades cardiovasculares (ECV) y de enfermedad actual, como parte de la anamnesis. Se les practicó un examen físico, de acuerdo con normas éticas (Helsinki-Armonization) y firmaron un consentimiento informado antes de la admisión. El estudio fue aprobado por el Comité de Ética de la institución. Se excluyó a mujeres embarazadas, pacientes con HTA de etiología secundaria y a menores de 21 años.

Luego del examen físico general, se les realizó electrocardiograma (ECG) de 12 derivaciones en reposo (Fukuda Denshi FX 7402 Cardimax), un ecocardiograma transtorácico (ETT) en modo M, bidimensional, doppler pulsado, continuo y en color con transductores multifrecuencia (Toshiba Medical Systems- SSA-580<sup>a</sup>) y una radiografía (Rx) de tórax (Siemens 1000 A-Polidoros IT), en los servicios de Cardiología y Radiología del Hospital Córdoba. Las lecturas de ECG y la Rx de tórax fueron informadas por profesional médico independiente a los mencionados servicios. En el Laboratorio central, a cada sujeto se le extrajeron muestras de sangre para el análisis molecular de los polimorfismos.

## Evaluación clínica

Para determinar la tensión arterial sistólica (TAS) y diastólica (TAD) se utilizó un esfigmomanómetro de mercurio estándar. Las lecturas se obtuvieron siguiendo las indicaciones del *Séptimo Informe del Comité Nacional sobre prevención, detección, evaluación y tratamiento de la hipertensión arterial*<sup>12</sup>. Como criterio de TAS se utilizó la fase I y para la TAD se utilizó la fase V de Korotkoff.

El grado de severidad de la HTA se estableció por estadios según las guías de la Sociedad Europea de Cardiología y la Sociedad Europea de Hipertensión<sup>13</sup>. Se evaluaron, además, factores de riesgo cardiovascular, daño subclínico de órgano blanco, ECV —como infarto de miocardio, *bypass* coronario, angioplastia coronaria—, enfermedad renal y enfermedad cerebral (crisis isquémica transitoria, accidente cerebrovascular). Se consideró como HTA controlada la de aquellos pacientes con valores de TAS < 140 mmHg y TAD < 90 mmHg.

La frecuencia cardíaca se obtuvo del pulso radial durante 60 s en posición sentado, previamente a la toma de la tensión arterial. El índice cardiotorácico (ICT) se determinó por el método convencional y se definió cardiomegalia con un ICT > 0,5<sup>14</sup>. Las definiciones de fibrilación auricular (*auricular flutter*), bloqueo completo de rama derecha, bloqueo completo de rama izquierda, bloqueos auriculoventriculares, taquicardia ventricular, fibrilación ventricular (*flutter ventricular*), entre otros, se ajustaron a los criterios de Serra<sup>15</sup>.

Las mediciones en ETT se practicaron según los protocolos estándares<sup>16</sup>. La fracción de eyección del ventrículo izquierdo se determinó por el método de Teicholtz y las normativas internacionales<sup>17</sup>.

## Análisis molecular de los polimorfismos de los genes

De una alícuota de sangre venosa mezclada con anticoagulante ácido etil-ene-diamino tetraacético (EDTA), se extrajo ADN por métodos convencionales<sup>18</sup>. El ADN se cuantificó en un espectrofotómetro (Beckman Coulter DU 640). La determinación molecular de los polimorfismos se realizó mediante la reacción de amplificación de la polimerasa seguida del análisis del largo de los fragmentos de restricción (PCR-RFLP) en un termociclador MultiGeneTC9600-G (Labnet International Inc., Edison, NJ), según las referencias bibliográficas<sup>6,11</sup>. Los productos generados por la acción de las enzimas de restricción se analizaron mediante electroforesis en gel de agarosa Nusieve (SIGMA) al 3% o en gel de

poliacrilamida no desnaturalizante al 8% (SIGMA), con Buffer Tris/Bórico/EDTA 5 × pH 7,8, y los fragmentos se visualizaron con luz ultravioleta mediante tinción con bromuro de etidio. Cada reacción llevó un tubo control negativo sin ADN y un control positivo del gen de  $\beta$  actina. Todas las reacciones se realizaron por duplicado. En caso de resultados dudosos, las muestras se secuenciaron para corroborar la especificidad del fragmento amplificado (ABI PRISM 310; Applied Biosystems, EE. UU.).

## Análisis estadístico

Todos los cálculos se realizaron con el programa SPSS versión 15 (SPSS, Chicago, IL, EE. UU.). Se calculó 280 sujetos hipertensos como el tamaño de la muestra mínimo, con un coeficiente de seguridad del 95% para una probabilidad de error de tipo I ( $\alpha$ ) al 0,05. Las variables continuas se presentan como media  $\pm$  desviación estándar y las variables categóricas como frecuencia (porcentaje). Las frecuencias genotípicas se calcularon por conteo directo y el equilibrio Hardy-Weimberg se analizó por el test de Fisher o chi-cuadrado ( $\chi^2$ ). La comparación de variables continuas (edad, TAS, TAD, frecuencia cardíaca, peso) se realizó mediante la prueba t de Student. Las variables categóricas se compararon mediante la prueba de  $\chi^2$  o test de Fisher. La comparación de medias entre grupos se analizó por medio de la prueba t y las medias de varios grupos por ANOVA. Para todos los análisis un valor de  $p < 0,05$  fue considerado significativo.

## Resultados

### Características de la muestra

Las características demográficas y clínicas de los pacientes seleccionados en este estudio se presentan en la [tabla 1](#). Se observa que la mayoría de las pacientes son mujeres y que la población en estudio presenta un índice de masa corporal promedio de 29,7, correspondiente a la categoría sobrepeso. La distribución de los pacientes según los factores de riesgo cardiovasculares se muestran en la [tabla 2](#) y se observa que la mayoría de ellos llega al consultorio con 1 o 2 factores de riesgo. Los estudios complementarios detectaron 280 (93,3%) de los pacientes con ritmo sinusal, 15 (5%) con fibrilación auricular 74 (24,6%) con dilatación auricular izquierda y ventrículo izquierdo, 111 (37,1%) con hipertrofia ventricular izquierda y 38 (12,6%) con dilatación de aurícula izquierda entre otros. Se detectó cardiomegalia en 194 (65%) y la fracción de eyección < 55% se constató en 72 (24%).

El análisis del polimorfismo 138ex1 ins/delA del gen de ET-1 es consistente con el equilibrio Hardy-Weinberg y las frecuencias relativas de los genotipos no mostraron diferencias respecto a una población control sana previamente estudiada<sup>19</sup>. Se distribuyó a los pacientes por genotipo según los parámetros clínicos y se observó que la distribución de frecuencias de TAS, TAD y frecuencia cardíaca no presentaba diferencias entre los genotipos ([tabla 3](#)). Los 139 en normotensión se distribuyeron en proporciones similares entre los genotipos. De los pacientes que no lograron controlar la HTA, los portadores 4A/4A se concentraron en el estadio 1 y ninguno en el estadio 3 ( $p=0,002$ ; IC 95%:

**Tabla 1** Características de la población

| Características demográficas              | N = 300              |
|---|----------------------|
| Mujer/hombre n (%)                        | 159 (63,5)/91 (36,5) |
| Edad (años)                               | 58,1 ± 11,7          |
| Peso (kg)                                 | 79,9 ± 19,5          |
| Talla (cm)                                | 163,2 ± 11,9         |
| <b>Características clínicas</b>           |                      |
| TAS (mmHg)                                | 140,14 ± 19,9        |
| TAD (mmHg)                                | 84,58 ± 10,44        |
| FC (lpm)                                  | 72,5 ± 9,8           |
| <b>Factores de riesgo cardiovascular:</b> |                      |
| Diabetes II                               | 33 (13,2)            |
| Tabaquismo                                | 82 (32,7)            |
| Dislipidemia                              | 138 (55,3)           |
| Consumo de alcohol                        | 34 (13,8)            |
| <b>Estadios de HTAe</b>                   |                      |
| En normotensión                           | 139 (46)             |
| Estadio 1                                 | 83 (27)              |
| Estadio 2                                 | 63 (21)              |
| Estadio 3                                 | 15 (5)               |

Los valores se informan como media ± desvío estándar; en caso de frecuencias, números de individuos y entre paréntesis el porcentaje.

FC: frecuencia cardíaca; TAD: tensión arterial diastólica; TAS: tensión arterial sistólica.

**Tabla 2** Distribución de pacientes según los factores de riesgo cardiovascular

| Categoría             | n (%)     |
|-----------------------|-----------|
| Sin FR                | 81 (27)   |
| 1 o 2 FR              | 102 (34)  |
| DOB y DBT             | 53 (17,6) |
| ECV, cerebral o renal | 64 (21,3) |

Los números representan el número de pacientes en cada categoría, entre paréntesis el porcentaje correspondiente.

DBT: diabetes; DOB: daño en órgano blanco; ECV: enfermedad cardiovascular; FR: factores de riesgo.

5,2-10,9). Para el análisis estadístico, se agruparon los genotipos 3A/3A + 3A/4A versus 4A/4A y al evaluar el control de la HTA con medicación, entre estos 2 grupos se observó que los portadores del genotipo 4A/4A no controlaban la HTA a pesar de la medicación ( $\chi^2 = 4,2$ ;  $p = 0,048$ ; IC 95%: 95,01-1,55). Al analizar la presencia de Factores de riesgo, se observó que los pacientes portadores del genotipo 4A/4A fueron los que menos cantidad con ECV, Renal y Cerebral presentaron ( $p < 0,032$ ; IC 95%: 11,1-21,4). Este genotipo se caracterizó porque los portadores presentaron mayor frecuencia de dilatación auricular izquierda ( $p = 0,005$ ; IC 95%: 6,7-29,0); bloqueo completo de rama derecha  $p = 0,032$ ; IC 95%: 0,67-27,7) y mayor cantidad de internación por insuficiencia cardíaca ( $p = 0,039$ ; IC 95%: 0,10-25,6).

La distribución de frecuencias relativas de los genotipos del polimorfismo H323H del gen de ETRA no mostró diferencias respecto a un informe previo en una población control sana<sup>19</sup> y es acorde con el equilibrio Hardy-Weinberg. El análisis de las características clínicas por genotipo se

**Tabla 3** Características de los genotipos del polimorfismo 138ex1 4A/3A

|                  | 3A/3A      | 4A/4A      | 3A/4A     |
|------------------|------------|------------|-----------|
| TAS (mmHg)       | 137,4 ± 20 | 140,9 ± 16 | 141 ± 20  |
| TAD (mmHg)       | 83 ± 12    | 86,1 ± 9   | 84,7 ±    |
| FC (lpm)         | 72,7 ± 10  | 73 ± 9     | 72,2 ± 10 |
| IC n (%)         | 23 (7,7)   | 34 (11,3)  | 19 (6,3)  |
| En normotensión  | 54 (18)    | 38 (12,5)  | 47 (16)   |
| Estadio 1        | 21 (7)     | 38 (12,5)  | 24 (8)    |
| Estadio 2        | 21 (7)     | 23 (7,7)   | 19 (6)    |
| Estadio 3        | 5 (1,6)    | 0          | 9 (3)     |
| Sin FR           | 25 (8,3)   | 27 (9)     | 29 (9,6)  |
| 1 o 2            | 39 (13)    | 34 (11,3)  | 29 (9,6)  |
| 3 FR + DOB + DBT | 10 (3,1)   | 11 (3,7)   | 32 (10,6) |
| ECV, CV, renal   | 17 (5,6)   | 8 (2,5)    | 39 (13,2) |

Los valores se informan como media ± desvío estándar; en caso de frecuencias, números de individuos y entre paréntesis el porcentaje.

CV: cerebrovascular; DBT: diabetes; DOB: daño en órgano blanco; ECV: enfermedad cardiovascular; FC: frecuencia cardíaca; FR: factores de riesgo; IC: internación por insuficiencia cardíaca; renal: enfermedad renal; TAD: tensión arterial diastólica; TAS: tensión arterial sistólica.

**Tabla 4** Características de los genotipos del polimorfismo H323H del gen de ETRA

|                  | CC        | TT        | CT        |
|------------------|-----------|-----------|-----------|
| TAS (mmHg)       | 138 ± 19  | 14,4 ± 20 | 138 ± 14  |
| TAD (mmHg)       | 84,9 ± 10 | 84,7 ± 10 | 83 ± 9    |
| FC (lpm)         | 72,9 ± 8  | 72,1 ± 10 | 73,2 ± 9  |
| IC n (%)         | 39 (13)   | 13 (4,3)  | 0         |
| En normotensión  | 84 (28)   | 24 (8)    | 31 (10)   |
| Estadio 1        | 24 (8)    | 37 (12,3) | 22 (7,3)  |
| Estadio 2        | 24 (8)    | 13 (4,3)  | 26 (8,6)  |
| Estadio 3        | 12 (4,)   | 0         | 3 (0,99)  |
| Sin FR           | 26 (8,6)  | 18 (6)    | 37 (12,3) |
| 1 o 2            | 45 (15)   | 9 (3,1)   | 45 (15)   |
| 3 FR + DOB + DBT | 11 (3,7)  | 4 (1,2)   | 36 (12)   |
| ECV, CV, renal   | 24 (8)    | 5 (1,8)   | 33 (11)   |

Los valores se informan como media ± desvío estándar; en caso de frecuencias, números de individuos y entre paréntesis el porcentaje.

CV: cerebrovascular; DBT: diabetes; DOB: daño en órgano blanco; ECV: enfermedad cardiovascular; FC: frecuencia cardíaca; FR: factores de riesgo; IC: internación por insuficiencia cardíaca; renal: enfermedad renal; TAD: tensión arterial diastólica; TAS: tensión arterial sistólica.

presenta en la [tabla 4](#). Se observan diferencias significativas en la frecuencia de internación por insuficiencia cardíaca ( $p < 0,03$ ) para pacientes portadores del genotipo C/C ETRA. Estos pacientes mayormente presentaron normotensión ( $p = 0,004$ ; IC 95%: 7,8-12) y se detectó significativa frecuencia de cardiomegalia, 74% ( $p < 0,04$ ; IC 95%: 36-56,11). Los sujetos T/T ETRA se ubicaron en el estadio 1 de hipertensión con  $\chi^2 = 9,7$  con  $p = 0,002$ , que indicaría que los sujetos portadores del genotipo T/T ETRA significativamente fallaron en mantener la tensión arterial dentro

de los valores normales. Se observó significativa ocurrencia de *dilatación de la aurícula izquierda* ( $p < 0,02$ ; IC 95%: 18-36,3) y fibrilación auricular ( $p = 0,03$ ) entre los portadores T/T ETRA. Se observó que los portadores C/T ETRA constituyeron el grupo más importante (12,3%) que manifestó HTAe sin factores de riesgo.

## Discusión

La HTAe se define como un aumento de la presión arterial de etiología desconocida que conduce a un mayor riesgo de eventos cardíacos, renales y cerebrales<sup>1</sup>. En este estudio relacionamos los polimorfismos 138ex1 ins/delA del gen de ET-1 y H323H del gen de ETRA con el daño cardiovascular en nuestra población con HTAe. *Informamos de asociación entre los polimorfismos estudiados con los estadios de HTA, los factores de riesgo y las variables obtenidas del ECG, ETT y Rx de tórax.*

Demostramos que los portadores del genotipo 4A/4A del polimorfismo 138ex1 ins/delA del gen de ET-1 significativamente se diagnostican en el estadio 1 de HTA. *Se conoce que la inserción de una adenina en el exón 1, que representa el extremo 5' del ARN mensajero, aumenta su estabilidad, por lo que podríamos especular con que este péptido permanece por más tiempo en el citosol y sea expuesto de regulación metabólica*<sup>10</sup>.

Popowski et al. correlacionaron el polimorfismo +138ex1 ins/delA del gen de ET-1 con los niveles de ET-1 plasmáticos en un estudio *ex vivo* y *confirmaron* que la inserción de adeninas se relaciona con un incremento en el nivel de expresión de endotelina en el portador 4A/4A<sup>20</sup>. En nuestro estudio no fue posible cuantificar los niveles plasmáticos de ET-1 por razones técnicas, pero observamos que los portadores de este genotipo mostraron una tendencia ( $p < 0,05$ ) a más internaciones por insuficiencia cardíaca, dilatación auricular izquierda, bloqueo completo de rama derecha. Dong et al. demostraron que los portadores del alelo 4A de este polimorfismo se asociaron con disminución significativa de la PAS entre la población masculina<sup>7</sup>. Mientras que Tanaka et al. reportaron que los portadores del genotipo 3A/3A y 3A/4A presentan elevados niveles plasmáticos de ET-1<sup>21</sup>. La literatura informa de asociaciones significativas con diferentes fenotipos y cuadros clínicos intermedios relacionados con enfermedades del sistema cardiovascular. Posiblemente la diferencia entre los autores se deba a sesgos de investigación (relación hombres:mujeres en la muestra, medicación previa del paciente, asociación con otras enfermedades, grupos poblacionales genéticamente más homogéneos). *Las variaciones genéticas que conducen a la producción de ET-1 tienen respuestas clínicas en los pacientes, lo que indica que los antecedentes heredables del huésped deberían considerarse en las escalas de riesgo cardiovascular. En el futuro, la determinación del genotipo de ET-1 podría ser considerada como un marcador de diagnóstico y una herramienta para definir el tipo de tratamiento*<sup>22</sup>.

El análisis del polimorfismo H323H del gen de ETRA mostró que los portadores del genotipo T/T pertenecían en su mayoría al estadio 2 de HTA. Un estudio con pacientes con HTA pulmonar realizado en el centro-sur de Italia observó que el genotipo T/T de este polimorfismo fue el más

riesgoso, ya que identificó una asociación entre la presencia de resistencia pulmonar y el bajo índice cardíaco<sup>23</sup>. Este polimorfismo también se ha asociado en sujetos con miocardiopatía dilatada con menor índice de supervivencia<sup>9</sup>. En nuestro trabajo observamos que los pacientes portadores del alelo T presentaron diabetes, dislipidemia, enfermedad coronaria y renal crónica, pero fueron a los que menos se les detectaron alteraciones en el ECG. Se ha demostrado que el polimorfismo H323H es un marcador de pronóstico independiente de la edad, la clase funcional según la New York Heart Association (NYHA), fracción de eyección del ventrículo izquierdo y diámetro final de diástole del ventrículo izquierdo<sup>24</sup>. Se puede pensar que el genotipo T/T puede representar una forma más agresiva de HTA en sus portadores. El mecanismo fisiopatológico que contribuye a este potencial efecto se mantiene sin explicación. Una posible causa es que el polimorfismo T/T puede afectar el nivel de expresión del receptor, o que esta variante genética pueda producir un desequilibrio genético en otras variantes genéticas en la regulación de la expresión de factores relacionados con los mecanismos de vasoconstricción<sup>11</sup>. En general, *los polimorfismos descritos del receptor A de ET-1 están relacionados con la capacidad de respuesta al tratamiento con antagonistas, por lo tanto, podrían explicar, en parte, el diferente grado de recuperación o compensación después del inicio de la terapia. La terapia adaptada a la luz de la farmacogenética, potencialmente, podría mejorar los resultados del tratamiento*<sup>25</sup>.

El análisis del polimorfismo H323H del receptor A y el polimorfismo +138 del gen de ET-1 realizado por Stevens et al. mostraron una fuerte correlación con la TAD, lo que indica que estos polimorfismos actúan como marcadores del nivel de la TAD<sup>26</sup>. Los resultados obtenidos al analizar 206 polimorfismos de un solo nucleótido en 15 genes del sistema endotelial en 1.768 sujetos integrantes del Estudio Salt permiten poner en relieve el potencial rol de los genes del sistema endotelina en la progresión de la tensión arterial<sup>27</sup>.

En nuestro estudio no hemos podido asociar claramente los daños clínicos con la presencia de un determinado polimorfismo. Probablemente sea debido al escaso número de sujetos que integran el análisis de las variables clínicas y a la diversidad de las condiciones del paciente. Sin embargo, este es el primer estudio que evalúa la potencial asociación de los polimorfismos de ET-1 y ETRA con la HTAe en nuestro medio. Por otra parte, la falta de grupo control podría ser otra limitación del estudio. Pero elegir sujetos de edad similar sin HTAe y sin otras complicaciones es muy dificultoso y pacientes hospitalizados por otras causas podrían no ser representativos de la población general. Finalmente, es necesario explorar y aclarar los supuestos efectos de estos polimorfismos en un estudio longitudinal más numeroso, que pueda analizar la evolución de los daños provocados por la HTAe según los polimorfismos. *La información que aportan los biomarcadores moleculares, como polimorfismos de genes del sistema endotelina, del sistema renina-angiotensina-aldosterona o adrenorreceptores  $\beta$ , contribuiría a realizar una estratificación del riesgo cardiovascular completa y específica de los sujetos hipertensos, y así establecer la toma de decisiones clínicas y definir el manejo terapéutico de cada individuo.*

## Financiamiento

Este trabajo fue financiado por la Secretaría de Ciencia y Tecnología de la Universidad Nacional de Córdoba (SECyT-UNC) y con fondos personales de los autores.

## Responsabilidades éticas

**Protección de personas y animales.** Los autores declaran que los procedimientos seguidos se conformaron a las normas éticas del comité de experimentación humana responsable y de acuerdo con la Asociación Médica Mundial y la Declaración de Helsinki.

**Confidencialidad de los datos.** Los autores declaran que en este artículo no aparecen datos de pacientes.

**Derecho a la privacidad y consentimiento informado.** Los autores han obtenido el consentimiento informado de los pacientes o sujetos referidos en el artículo. Este documento obra en poder del autor de correspondencia.

## Conflicto de intereses

Los autores declaran no tener ningún conflicto de intereses.

## Agradecimientos

Los autores agradecen a todos los pacientes que participaron en el estudio.

## Bibliografía

1. Yanagisawa M, Kurihara H, Kimura S, Tomobe Y, Kobayashi M, Mitsui Y, et al. A novel potent vasoconstrictor peptide produced by vascular endothelial cells. *Nature*. 1988;332:411–5.
2. Nohria A, Garrett L, Johnson W, Kinlay S, Ganz P, Creager MA. Endothelin-1 and vascular tone in subjects with atherogenic risk factors. *Hypertension*. 2003;42:43–7.
3. Lerman A, Edwards BS, Hallett JW, Heublen DM, Sandberg SM, Burnett JC Jr, et al. Circulating and tissue endothelin immunoreactivity in advanced atherosclerosis. *N Engl J Med*. 1991;325:997–1001.
4. Kumagai S, Adachi H, Jacobs DR Jr, Hirai Y, Enomoto M, Fukami A, et al. High level of plasma endothelin-1 predicts development of hypertension in normotensive subjects. *Am J Hypertens*. 2010;23:1103–7.
5. Rahman T, Baker M, Hall DH, Avery PJ, Keavney B. Common genetic variation in the type A endothelin-1 receptor is associated with ambulatory blood pressure: A family study. *J Hum Hypertens*. 2008;22:282–8.
6. Vasku A, Spinarová L, Goldbergová M, Muzik J, Spinar J, Vítovec J, et al. The double heterozygote of 2 endothelin 1 gene polymorphisms (G8002A and -3A/-4A) is related to big endothelin levels in chronic heart failure. *Exp Mol Pathol*. 2002; 73:230–3.
7. Dong Y, Wang X, Zhu H, Treiber FA, Snieder H. Endothelin-1 gene and progression of blood pressure and left ventricular mass longitudinal findings in youth. *Hypertension*. 2004;44: 884–90.
8. Yasuda H, Kamide K, Takiuchi S, Matayoshi T, Hanada H, Kada A, et al. Association of single nucleotide polymorphisms in endothelin family genes with the progression of atherosclerosis in patients with essential hypertension. *J Hum Hypertens*. 2007;21:883–92.
9. Jin JJ, Nakura J, Wu Z, Yamamoto M, Abe M, Tabara Y, et al. Association of endothelin-1 gene variant with hypertension. *Hypertension*. 2003;41:163–7.
10. Matsa LS, Sagurthi SR, Ananthapur V, Nalla S, Nallari P. Endothelin 1 gene as a modifier in dilated cardiomyopathy. *Gene*. 2014 Sep 15;548:256–62.
11. Colombo MG, Ciofini E, Paradossi U, Bevilacqua S, Biagini A. ET-1 Lys198Asn and ET (A) receptor H323H polymorphisms in heart failure. A case-control study. *Cardiology*. 2006;105:246–52.
12. The Seventh Report of the Joint National Committee on Prevention, Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Pressure (JNC 7). Bethesda: National Institutes of Health, National Heart, Lung, and Blood Institute; 2004.
13. Mancia G, Fagard R, Narkiewicz K, Redón J, Zanchetti A, Böhm M, et al. ESH/ESC Guidelines for the management of arterial hypertension: The Task Force for the management of arterial hypertension of the European Society of Hypertension (ESH) and of the European Society of Cardiology (ESC). *J Hypertens*. 2013;31:1281–357.
14. Díaz Arrieta G, Mendoza Hernández ME, Robles Parra HM, Espinosa Vázquez RA, Pacheco Aranda E, Rivas Duro M, et al. Correlación entre la radiografía de tórax y electrocardiograma para la valoración de cardiomegalia en pacientes con hipertensión arterial sistémica. *Arch Cardiol Méx*. 2006;76:179–84.
15. Serra CJ. El electrocardiograma en la práctica médica. Las arritmias cardíacas: reconocimiento y bases para su tratamiento. 2.ª ed. Argentina: Editorial Atlante; 1991.
16. Devereaux RB, Alonso DR, Lutas EM, Gottlieb GJ, Campo E, Sachs I, et al. Echocardiographic assessment of left ventricular hypertrophy: Comparison to necropsy findings. *Am J Cardiol*. 1986;57:450–8.
17. Lang RM, Bierig M, Devereux B, Flachskampf FA, Foster E, Pellikka PA, et al. Recomendaciones para la cuantificación de las cavidades: Informe del Comité de Guías y Estándares de la Sociedad Americana de Ecocardiografía y del Grupo Redactor de la Cuantificación de las Cavidades, desarrollado conjuntamente con la Asociación Europea de Ecocardiografía, rama de la Sociedad Europea de Cardiología. *J Am Soc Echocardiogr*. 2005;18:1440–63.
18. Sambrook J, Russell DW. Molecular cloning a laboratory manual (3 volume set). 3<sup>rd</sup> edition Cold Spring Harbour, New York: Cold Spring Harbour Laboratory Press; 2001. p. 1–222.
19. Lassen O, Herrera J, Dotto G, Ojeda S, Garutti A, Bertolotto P, et al. Plasmatic biochemical variables associated with polymorphisms in the endothelin-1 and endothelin-1 receptor A genes in hypertensive patients: Pilot study. *BJMRR*. 2016;11:1–8.
20. Popowski K, Sperker B, Kroemer HK, John U, Laule M, Stangl K, et al. Functional significance of a hereditary adenine insertion variant in the 5'-UTR of the endothelin-1 gene. *Pharmacogenetics*. 2003;13:445–51.
21. Tanaka C, Kamide K, Takiuchi S, Kawano Y, Miyata T. Evaluation of the Lys198Asn and -134delA genetic polymorphisms of the endothelin-1 gene. *Hypertens Res*. 2004;27:367–71.
22. Ahmed MA, Rghigh A. Polymorphism in endothelin-1 gene an overview. *Curr Clin Pharmacol*. 2016;11:191–210.
23. Calabro P, Limongelli G, Maddaloni V, Vizza CD, D'Alto M, D'Alessandro R, et al. Analysis of endothelin-1 and endothelin-1 receptor A gene polymorphisms in patients with pulmonary arterial hypertension. *Intern Emerg Med*. 2012;7: 425–30.
24. Herrmann S, Schmidt-Petersen K, Pfeifer J, Perrot A, Bit-Avragim N, Eichhorn C, et al. Polymorphism in the endothelin-A receptor gene predicts survival in patients with idiopathic dilated cardiomyopathy. *J Eur Heart*. 2001;22:1948–55.

25. Holzhauser L, Zolty R. Endothelin receptor polymorphisms in the cardiovascular system: Potential implications for therapy and screening. *Heart Fail Rev.* 2014;19:743–58.
26. Stevens PA, Brown MJ. Genetic variability of the ET-1 and the ETA receptor genes in essential hypertension. *J Cardiovasc Pharmacol.* 1995;26 Suppl 3:S9–12.
27. Liu F, He J, Gu D, Rao DC, Huang J, Hixson JE, et al. Associations of endothelial system genes with blood pressure changes and hypertension incidence: The GenSalt study. *Am J Hypertens.* 2015;28:780–8.