

UNIVERSIDAD COMPLUTENSE DE MADRID
FACULTAD DE MEDICINA



TESIS DOCTORAL

Perfiles genéticos en la hipertensión

Genetic signatures in hypertension

MEMORIA PARA OPTAR AL GRADO DE DOCTOR

PRESENTADA POR

Gerardo Alfonso Pérez

DIRIGIDA POR

Víctor Delgado Martínez

Madrid

© Gerardo Alfonso Pérez, 2024

UNIVERSIDAD COMPLUTENSE DE MADRID
FACULTAD DE MEDICINA



TESIS DOCTORAL

PERFILES GENÉTICOS EN LA HIPERTENSIÓN.
GENETIC SIGNATURES IN HYPERTENSION

MEMORIA PARA OPTAR AL GRADO DE DOCTOR

PRESENTADA POR

Gerardo Alfonso Pérez

DIRECTOR

Víctor Delgado Martínez

UNIVERSIDAD COMPLUTENSE DE MADRID.
FACULTAD DE MEDICINA.



TESIS DOCTORAL.

PERFILES GENÉTICOS EN LA HIPERTENSIÓN. †
GENETIC SIGNATURES IN HYPERTENSION.

MEMORIA PARA OPTAR AL GRADO DE DOCTOR.

Programa de doctorado en investigación en ciencias médico-quirúrgicas

PRESENTADA POR.

Gerardo Alfonso Pérez.

DIRECTOR.

Víctor Delgado Martínez.

A mi familia: Wandy, Leo y Alyssa. Gracias por el amor. Este doctorado no hubiera sido posible sin su apoyo y amor diarios.

The most beautiful experience we can have is the mysterious, the fundamental emotion which stands at the cradle of true art and true science.

ALBERT EINSTEIN

Agradecimientos

Hay muchas personas a las que me gustaría agradecer la ayuda y el apoyo durante el largo proceso de redacción de la tesis doctoral, especialmente durante algunos años difíciles durante la pandemia. Pido disculpas de antemano porque estoy seguro de que me estoy olvidando de gente.

Quisiera agradecer a mi director de tesis D. Víctor Delgado Martínez por su apoyo y amistad durante estos años. Siempre ha estado disponible para mí cuando tenía preguntas o comentarios.

Del mismo modo, también me gustaría agradecer a mi tutor de tesis D. Eduardo Guibelalde del Castillo su apoyo y orientación durante estos años. Sin la ayuda de mi director y tutor, esta tesis simplemente no habría sido posible. Gracias.

Por supuesto, también tengo que agradecer a mi familia por su comprensión, apoyo y amor durante el largo proceso de hacer un doctorado. Trabajar y hacer un doctorado siempre es complejo, pero particularmente cuando tienes una familia. Estoy muy agradecido por su comprensión y aliento, particularmente a mi esposa, que ha sido extremadamente comprensiva.

También me gustaría dar las gracias a mis padres, Antonio y Pilar, así como a mi hermana, Pilar, y a mis hermanos, José y Javier. Su aliento y apoyo también ha sido muy importante durante este proceso.

Agradezco también a mis compañeros de trabajo por su comprensión de las exigencias de tiempo que requiere un doctorado y su aliento para terminarlo durante una pandemia. La vida es mejor cuando tienes buenos compañeros de trabajo que te animan a alcanzar tus objetivos.

Estoy seguro de que me estoy olvidando de muchas personas que me han ayudado a lo largo de los años. Gracias a todos por su ayuda y apoyo.

Madrid, 2023

Conflictos de interés

El autor no tiene conflictos de interés.

Resumen

En los últimos años ha habido un aumento sustancial en la cantidad de datos epigenéticos, como por ejemplo datos de metilación del ADN, y su relación con varias enfermedades. En esta tesis utilizamos datos de metilación del ADN en el contexto de la hipertensión, que es una de las principales causas de mortalidad en todo el mundo. Según estimaciones de la Organización Mundial de la Salud actualmente hay más de mil millones de personas con hipertensión. Un porcentaje sustancial de esas personas no son conscientes de que tienen hipertensión.

Se encontraron firmas epigenéticas claras en pacientes hipertensos y prehipertensos utilizando datos de metilación del ADN y un algoritmo de clasificación (redes neuronales). Se muestra cómo al seleccionar un subconjunto apropiado de CpG es posible lograr una clasificación de precisión media del 86 % para distinguir pacientes control e hipertensos (y prehipertensos). Además, también es posible obtener un modelo estadísticamente comparable que logra una precisión media del 83 % utilizando solo 22 CpGs. Ambos enfoques representan una mejora sustancial sobre el uso de toda la cantidad de CpG disponibles, lo que resultó en que la red neuronal no generara clasificaciones precisas.

Se sigue un enfoque de optimización para seleccionar las CpG que se utilizarán como base para un modelo que distinga entre individuos hipertensos y prehipertensos. Se muestra que es posible encontrar firmas de metilación utilizando técnicas de aprendizaje automático, que se pueden aplicar para distinguir entre individuos de control (sanos),

individuos prehipertensos e individuos hipertensos, ilustrando un impacto epigenético asociado. La identificación de firmas epigenéticas podría conducir a tratamientos más específicos para los pacientes en el futuro.

Abstract

In recent years there has been a substantial increase in the amount of epigenetic data, such as DNA methylation data, and its link to several illness. In this dissertation we use DNA methylation data in the context of hypertension, which is a major mortality cause across the world. According to estimates from the World Health Organization there are currently more than one billion individuals with hypertension. A substantial amount of those individuals are unaware that they have hypertension.

Clear epigenetic signatures were found in hypertensive and pre-hypertensive patients using DNA methylation data and neural networks in a classification algorithm. It is shown how by selecting an appropriate subset of CpGs it is possible to achieve a mean accuracy classification of 86% for distinguishing control and hypertensive (and pre-hypertensive) patients. Furthermore, it is also possible to obtain a statistically comparable model achieving an 83% mean accuracy using only 22 CpGs. Both of these approaches represent a substantial improvement over using the entire amount of available CpGs, which resulted in the neural network not generating accurate classifications.

An optimization approach is followed to select the CpGs to be used as the base for a model distinguishing between hypertensive and pre-hypertensive individuals. It is shown that it is possible to find methylation signatures using machine learning techniques, which can be applied to distinguish between control (healthy) individuals, pre-hypertensive individuals and hypertensive individuals, illustrating an associated epigenetic impact.

Identifying epigenetic signatures might lead to more targeted treatments for patients in the future.

Índice general

Resumen	11
Abstract	13
Índice de figuras	19
Índice de tablas	25
1 Introducción	27
1.1 Motivación y objetivos	30
1.1.1 Motivación	30
1.1.2 Objetivos	32
1.2 Estructura de la tesis	33
1.3 Publicaciones	36
2 Hipertensión	39
2.1 Clasificación de la hipertensión	39
2.2 Mortalidad	42
2.3 Epidemiología	44
2.4 Causas	51

2.4.1	Factores externos	51
2.4.2	Factores genéticos	56
2.5	Tratamiento	63
3	Metilación del ADN y otros procesos epigenéticos	67
3.1	Introducción	67
3.1.1	Metilación del ADN	70
3.1.2	Modificación de histonas	72
3.1.3	Base de datos	75
4	Técnicas de inteligencia artificial	79
4.1	Introducción	79
4.2	Aprendizaje supervisado	81
4.3	Aprendizaje no supervisado	88
5	Identificación de la hipertensión mediante la metilación del ADN	91
5.1	Materiales y métodos	96
5.2	Datos	98
5.3	Filtrado preliminar	99
5.4	Filtrado secundario	102
5.5	Optimización	103
5.6	Ajuste de parámetro en redes neuronales	104
5.7	Otras técnicas	106
6	Resultados	107

6.1	Línea de base	107
6.2	Filtrado	108
6.3	Optimización	113
6.4	Análisis de los genes obtenidos	115
6.4.1	KIAA1919	116
6.4.2	MICAL1	117
6.4.3	C1orf113	118
6.4.4	CCL28	119
6.4.5	KCNJ9	120
6.4.6	TIGD2	121
6.4.7	ITGB1BP1	122
6.4.8	IWS1	124
6.4.9	MUTED	125
6.4.10	RSU1	126
6.4.11	PLD2	127
6.4.12	MAGI2	128
6.5	Ajuste de parámetro en redes neuronales	129
6.6	Técnicas alternativas	133
7	Discusión	137
8	Conclusiones y trabajos futuros	141
8.1	Conclusiones	141
8.2	Trabajo futuro	144

Bibliografía	147
Apéndice A Certificates	173
A.1 Epigenetic signatures in hypertension. Published in: Journal of Personalized Medicine. Q2.	173
A.2 Huellas de metilacion de ADN en tratamientos de radioterapia de leucemia mieloide aguda.	174
A.3 Identification of Creutzfeldt-Jakob Disease (CJD) through DNA methylation data.	175
A.4 Support vector machine approach to Parkinson identification.	176
A.5 Influencia del ancho de linea natural en la respuesta espacial en imagen pro resonancia magnetica (IRM).	177
Apéndice B Abreviaturas	179
Apéndice C Lista de 2239 CpGs	183
Apéndice D Lista de 1120 CpGs	215
Apéndice E Software	231

Índice de figuras

1.1	Website of the National Library of Medicine of the United States	29
2.1	Percentage (%) of the hypertensive population	44
2.2	Mapa de la prevalencia de hipertensión arterial en EE.UU. por region. Fuente: CDC	45
2.3	Tendencia de la hipertensión en África. Fuente: [Adeloye, 2014]	47
2.4	Mapa de la prevalencia mundial de hipertensión. Fuente: OMS	49
2.5	Prevalencia de hipertensión arterial (%) en países asiáticos. Fuente: [Turana et al., 2021]	50
2.6	Impacto del sodio en la presión arterial	54
2.7	Posición de ADD1 (ensembl)	57
2.8	Bandas de ADD1 (ensembl)	57
2.9	ADD1 detalles (ensembl)	58
2.10	Gen AGT (ensembl)	59
2.11	Gen AGTR1 (ensembl)	59
2.12	Gen CYP3A5 (ensembl)	60
2.13	Gen ECE1 (ensembl)	60
2.14	Gen GNB3 (ensembl)	61

2.15 Gen PTGIS (ensembl)	61
2.16 Gen RGSS (ensembl)	62
2.17 Metoprolol. Fuente: Medical Press	64
3.1 Metilación del ADN	72
3.2 Modificación de histonas	73
3.3 Base de datos GEO	76
3.4 Ejemplo: base de datos GEO.	76
3.5 Formatos de datos disponible en GEO.	77
3.6 Ejemplo de datos de metilación de una paciente	78
4.1 Diagrama de flujo de aprendizaje supervisado	82
4.2 Función purelin	83
4.3 Función logsing	83
4.4 Función logsing (valores de entrada expandidos)	84
4.5 Función tansig	85
4.6 Función hardlim	85
4.7 Ejemplo de matriz de confusión	87
4.8 Cluster (distancias)	89
4.9 Cluster (hits)	90
6.1 Metilación total media por categoría.	108
6.2 Exactitud (%) de los resultados de los modelos base y filtrado diferenciando control y pacientes (incluyendo tanto hipertensos como prehipertensos). . .	110

6.3	Exactitud (%) de los resultados de los modelos base y de filtrado diferenciando a los pacientes hipertensos y prehipertensos.	112
6.4	Gráficos de densidad de los modelos basados en métricas intercuartílicas, de rango y desviación estándar, así como del modelo base (exactitud %). . .	112
6.5	Exactitud (%) del algoritmo de optimización (1.120 CpGs) en comparación con el caso base.	114
6.6	Gráficos de densidad de los modelos optimizados y base (exactitud %). . .	114
6.7	Gen KIAA1919 (ensembl)	116
6.8	Gen KIAA1919 (SEEK)	116
6.9	Gen MICAL1 (ensembl)	117
6.10	Gen MICAL1 (SEEK)	117
6.11	Gen C1orf113 (ensembl)	118
6.12	Gen C1orf113 (SEEK)	118
6.13	Gen CCL28 (ensembl)	119
6.14	Gen CCL28 (SEEK)	119
6.15	Gen KCNJ9 (ensembl)	120
6.16	Gen KCNJ9 (SEEK)	120
6.17	Gen TIGD2 (ensembl)	121
6.18	Gen TIGD2 (SEEK)	121
6.19	Gen ITGB1BP1 (ensembl)	122
6.20	Gen ITGB1BP1 (SEEK)	123
6.21	Gen IWS1 (ensembl)	124
6.22	Gen IWS1 (SEEK)	125

6.23 Gen MUTED (ensembl)	125
6.24 Gen RSU1 (ensembl)	126
6.25 Gen RSU1 (SEEK)	126
6.26 Gen PLD2 (ensembl)	127
6.27 Gen PLD2 (SEEK)	127
6.28 Gen MAGI2 (ensembl)	128
6.29 Gen MAGI2 (SEEK)	128
6.30 Exactitud (%) del modelo usando 2239 CpGs y ajustando el numero de neuronas. Diferenciado ente individuos sanos y pacientes con hipertension.	129
6.31 Tiempo requerido para el entrenamiento de la red neuronal (modelo con 2239 CpGs) como función del número de neuronas.	129
6.32 Exactitud (%) del modelo usando 1120 CpGs y ajustando el numero de neuronas. Diferenciado ente individuos con hipertension e individuos con prehipertension.	130
6.33 Tiempo requerido para el entrenamiento de la red neuronal (modelo con 1120 CpGs) como función del número de neuronas.	130
6.34 Exactitud (%) del modelo filtrado con desviacion estandar y ajustando el numero de neuronas. Diferenciado ente individuos sanos y pacientes con hipertension.	131
6.35 Exactitud (%) del modelo filtrado con rango intercuartilico y ajustando el numero de neuronas.Diferenciado ente individuos sanos y pacientes con hipertension.	131
6.36 Exactitud (%) del modelo filtrado con rango y ajustando el numero de neuronas.Diferenciado ente individuos sanos y pacientes con hipertension.	132

ÍNDICE DE FIGURAS

A.1	Epigenetic signatures in hypertension.	173
A.2	8 Congreso conjunto 24 SEFM—SEPR 19. Radiaaciones y energia retos del futuro.	174
A.3	WorldLab-EuroMedLab Roma 2023 Congress. Poster P0269	175
A.4	WorldLab-EuroMedLab Roma 2023 Congress. Poster P0270	176
A.5	7 Congreso conjunto SEFM-SEPR.	177

Índice de cuadros

2.1	Directriz de hipertensión de los Estados Unidos. Fuente: CDC	40
2.2	The seventh report of the Joint Committee of the Prevention, Evaluation, and Treatment of High Blood Pressure (2003). [Cecil et al., 2013]	40
2.3	Causas de mortalidad (%) en los Estados Unidos por etnia. Fuente: CDC .	43
2.4	Genes vinculados con hipertension	57
5.1	Listado de técnicas alterativas usadas en el modelado	106
6.1	Valores medios e intervalo de confianza para el caso base y los modelos presentados.	110
6.2	Resultados para el modelo base	110
6.3	Lista de 22 CpGs seleccionadas por el modelo (filtrado de desviación estándar)	111
6.4	Genes obtenidos	115
6.5	Resultados (exactitud (%)) obtenidos usando tecnicas alternativas (filtrado por desviación estándar)	133
6.6	Resultados (exactitud (%)) obtenidos usando tecnicas alternativas (filtrado por rango intercuartílico).	134
6.7	Resultados (exactitud (%)) obtenidos usando tecnicas alternativas (filtrado for rango)	135

Capítulo 1

Introducción

La hipertensión es un problema de salud importante a nivel mundial, con una alta prevalencia en muchos países. Es probable que los cambios en los estilos de vida, como la comida rápida y los entornos de trabajo estresantes, desempeñen un papel en la alta prevalencia de esta enfermedad, pero también hay un componente genético. La hipertensión ha sido llamada el asesino silencioso [Moore, 2005, Bell et al., 2015] dado que es un factor de mortalidad importante y que muchos pacientes no tienen síntomas hasta que tienen un evento potencialmente mortal. De hecho, muchas personas que tienen hipertensión no saben que la tienen y por lo tanto no están bajo supervisión médica. El hecho de que muchos pacientes no presenten síntomas podría ser una de las razones detrás de una adherencia relativamente baja de los pacientes al tratamiento. La hipertensión es una enfermedad compleja en la que intervienen factores externos y genéticos.

Esta tesis cubre las firmas epigenéticas (metilación del ADN) [Jeltsch and Jurkowska, 2014] en la hipertensión utilizando técnicas de aprendizaje automático, más específicamente redes neuronales artificiales. En la primera parte de la tesis se introducen los conceptos de hipertensión arterial, metilación del ADN y técnicas de aprendizaje automático. Estos son los conceptos básicos que luego se utilizarán en la segunda parte de la tesis para analizar las firmas de metilación del ADN de individuos de control, hipertensos y prehipertensos. Los

cambios epigenéticos pueden describirse como cambios genéticos hereditarios que no alteran la secuencia del ADN. Hay varias formas de estos cambios epigenéticos. La epigenética juega un papel importante en la expresión y supresión génica y es un proceso complejo cuya desregulación puede tener un impacto muy sustancial en la salud del paciente.

Otro componente importante de esta tesis es la aplicación de técnicas de inteligencia artificial (IA), así como el desarrollo de algoritmos utilizando inteligencia artificial. El campo de la inteligencia artificial se ha expandido enormemente en las últimas décadas. Este tipo de técnicas pueden ser particularmente útiles cuando se modelan procesos altamente complejos. Una de las ventajas inherentes de las técnicas de IA es que no es necesario tener una comprensión detallada del proceso biológico subyacente. Este tipo de enfoque parece adecuado para situaciones como el modelado de la hipertensión, que probablemente sea causada por una combinación de factores externos, como la dieta y el estilo de vida, así como factores genéticos. Además, la literatura sugiere que varios genes están involucrados en el proceso de hipertensión, lo que hace que el análisis sea más complejo. En este tipo de situaciones, el uso de técnicas de IA parece razonable. Además, hay una gran cantidad de datos genéticos [Adams, 2015, Costa, 2014, Chattu, 2021] generados experimentalmente que podrían ser potencialmente difíciles de modelar utilizando técnicas tradicionales. Muchas técnicas de IA están diseñadas para ser aplicadas en el contexto de big data [O’Leary, 2013, Kantarjian and Yu, 2015, Allam and Dhunny, 2019].

En esta tesis hemos utilizado información pública disponible en repositorios de alta calidad, más concretamente hemos utilizado el repositorio de datos de la Biblioteca Nacional de Medicina de los Estados Unidos. Este es uno de los repositorios de datos genéticos más conocidos 1.1.

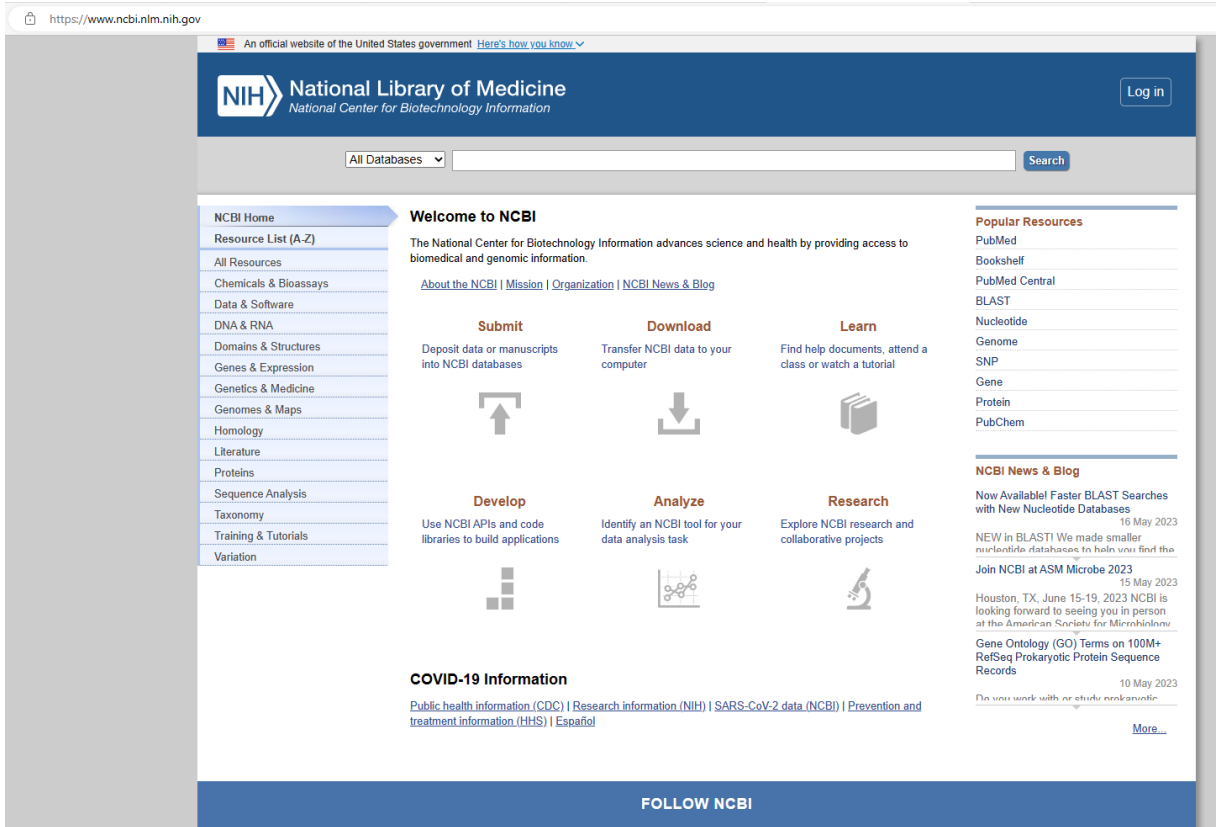


Figura 1.1: Website of the National Library of Medicine of the United States

1.1 Motivación y objetivos

1.1.1 Motivación

La hipertensión arterial se está convirtiendo en un problema de salud cada vez más importante que afecta a un gran porcentaje de la población. Según estimaciones de la Organización Mundial de la Salud (OMS) hay más de mil millones de pacientes hipertensos. Las enfermedades cardiovasculares son una de las causas de mortalidad más frecuente. La hipertensión juega un papel importante en un gran porcentaje de las muertes relacionadas con eventos cardiovasculares. La hipertensión está relacionada tanto a factores genéticos como a factores externos, como por ejemplo el estilo de vida, sobrepeso o tabaquismo. Una gran cantidad de personas tienen hipertensión y no lo saben. Esto es debido a que en un alto número de casos la hipertensión puede no mostrar síntomas obvios por un largo periodo de tiempo. En este sentido sería interesante tener tests de laboratorio que pudieran detectar hipertensión de manera rutinaria. Por ejemplo, este tipo de test se podría hacer cuando un paciente se hace un análisis de sangre por una enfermedad sin relación con hipertensión de manera rutinaria. La presión se mide de manera rutinaria en visitas médicas pero la presión arterial de un paciente puede estar afectada por muchos factores con lo que una medida de la presión arterial en una visita médica puede no ser suficiente para un diagnóstico. Además, el paciente, correcta o incorrectamente, puede achacarlo a factores externos como estar cansado ese día o haber tenido un día estresante. Este tipo de prueba objetiva pueda ser utilizada para la detección precoz de hipertensión y también como una estrategia para mostrar al paciente objetivamente la presencia de hipertensión y mejorar su cumplimiento del tratamiento prescrito.

También es importante entender que hay factores genéticos relacionados con la hipertensión. Mejorar nuestro entendimiento de estos factores genéticos es importante para mejorar posibles tratamientos. Puede ser también posible utilizar el perfil genético del paciente para customizar el tratamiento a ese paciente. Esto es particularmente importante

1.1. MOTIVACIÓN Y OBJETIVOS

en pacientes en los que la hipertensión permanece descontrolada aun con medicación. Mejorar en el entendimiento del componente genético en hipertensión puede resultar en mejores tratamientos.

Esta tesis pretende mejorar la clasificación de pacientes según su perfil de metilación del ADN. Este tipo de análisis se podría emplear en el futuro para proporcionar un tratamiento más personalizado para la hipertensión. En esta tesis nos centramos en poder diferenciar, de acuerdo con las firmas de metilación del ADN, pacientes control (sanos) y pacientes con hipertensión (incluyendo también pacientes con prehipertensión). Además, en esta tesis mostramos que es posible distinguir con un nivel de precisión relativamente alto entre pacientes hipertensos y prehipertensos.

Dados los aumentos en la prevalencia de la hipertensión en los países en desarrollo en los últimos años y el alto número de casos actuales, el problema de salud de la hipertensión va a ser cada vez más importante. Ya es una de las principales causas de mortalidad, discapacidad y visita al servicio de urgencias de los hospitales. La enfermedad también representa un costo financiero muy importante en muchos países.

1.1.2 Objetivos

Teniendo en cuenta las motivaciones mencionadas en la sección anterior, los principales objetivos de la tesis son:

- Demostrar que existe un claro impacto epigenético en los pacientes que padecen hipertensión.
- Demostrar que dicho impacto epigenético puede detectarse utilizando datos de metilación del ADN.
- Demostrar que la firma de metilación del ADN de la hipertensión se puede modelar utilizando técnicas de aprendizaje automático.
- Ser capaz de diferenciar entre pacientes sanos e hipertensos utilizando datos de metilación del ADN.
- Demostrar que la huella de metilación del ADN de los pacientes prehipertensos e hipertensos es distinguible y diferente de la de los pacientes control (sanos).

1.2 Estructura de la tesis

La tesis está estructurada en ocho capítulos. La mayoría de las contribuciones se encuentran en los capítulos 5 ,6, 7 y 8. El contenido de los capítulos es el siguiente:

En el primer capítulo se presenta una breve introducción del tema de la tesis. El tema principal de esta tesis es la hipertensión arterial. En este capítulo se recogen las motivaciones y objetivos de esta tesis, como por ejemplo el objetivo de poder diferenciar individuos control (sanos) de pacientes con hipertensión mediante el uso de datos de metilación del ADN y técnicas de inteligencia artificial. También se destaca por qué la hipertensión es un problema de salud tan importante a nivel mundial. En este primer capítulo también hay una breve descripción de todos los capítulos de la tesis y una lista con las publicaciones relacionadas.

En el segundo capítulo se introduce el concepto de hipertensión, incluyendo algunas de las definiciones más aceptadas para la hipertensión. Cabe mencionar que existen pequeñas diferencias entre las principales organizaciones internacionales que definen la hipertensión. Se demostrará que los niveles de presión arterial para su inclusión en la categoría de hipertensos se han reducido en los últimos años, lo que refleja las mejoras en la comprensión de la hipertensión y los beneficios de su tratamiento precoz. En este capítulo también se muestran los datos epidemiológicos de la hipertensión arterial, mostrando diferencias sustanciales entre países e incluso en diferentes áreas de un mismo país. En este capítulo también se presenta una revisión bibliográfica que describe las principales causas de la hipertensión.

En el capítulo tres se introduce el concepto de epigenética con un enfoque en la metilación del ADN que es un concepto central en esta tesis. Para fines de completitud, también se presentan otros procesos epigenéticos, como las modificaciones de histonas. La comprensión del concepto de metilación del ADN, así como el tipo de datos obtenidos de los experimentos habituales en esta área, son antecedentes necesarios para la comprensión de esta tesis. La metilación del ADN es un proceso natural, relacionado por ejemplo con el

envejecimiento normal. Sin embargo, la metilación anormal se ha relacionado con múltiples enfermedades.

En el capítulo 4 se introducen las técnicas de inteligencia artificial, es decir, los conceptos de aprendizaje supervisado y no supervisado. En esta tesis utilizamos técnicas de aprendizaje ampliamente supervisado, más precisamente utilizamos redes neuronales artificiales. Se trata de un conjunto de técnicas que han demostrado ser útiles en muchas aplicaciones diferentes. En esta tesis los utilizamos como herramienta de clasificación diferenciando entre diferentes categorías de individuos, como control (sanos), hipertensos o prehipertensos. En este capítulo también se presenta un ejemplo de una matriz de confusión, comparando los pronósticos de clasificación con la clasificación real.

Varias contribuciones se recogen en el capítulo 5, como por ejemplo un algoritmo para la selección de CpGs que se incluirá en el modelo de técnicas de inteligencia artificial con fines de clasificación distinguiendo pacientes control e hipertensos (incluidos los prehipertensos) y entre pacientes hipertensos y prehipertensos. Se mostrará que este enfoque da como resultado clasificaciones precisas (en el conjunto de datos de prueba que no se utiliza durante la fase de entrenamiento). También se mostrará que se logra una reducción sustancial en el número de CpGs. Reducir el número de CpG podría ayudar a reducir el riesgo de sobreajuste. El capítulo 5 fue [arcialmente extraído de nuestro artículo: Firmas epigenéticas en la hipertensión (Q2, factor de impacto 3.508).

En el capítulo seis se presentan las principales conclusiones de la tesis, como por ejemplo que se pueden utilizar técnicas de aprendizaje automático para seleccionar CpGS y generar pronósticos de clasificación precisos. También se demuestra que existe un claro impacto epigenético tanto en pacientes hipertensos como en prehipertensos y que estos dos tipos de firmas epigenéticas se pueden diferenciar con éxito. En esta sección también se presenta un análisis detallado de los genes identificados por los modelos. También se presenta una sección con el ajuste de los parametros de las redes neuronales (número de

neuronas). La última sección en este capítulo incluye el análisis con otras técnicas como las técnicas SVM o las técnicas KNN.

El capítulo seis incluye la discusión de los resultados obtenidos en el capítulo anterior. Mientras que en capítulo siete se incluyen las conclusiones y líneas de investigación futuras. Presentamos, como una posible línea de trabajo futura, la idea de utilizar este tipo de enfoque en el contexto de la medicina personalizada para dirigir tratamientos utilizando firmas de metilación del ADN.

También hay cinco apéndices fuera del cuerpo principal de la tesis. En el Apéndice A se pueden encontrar los certificados relacionados con esta tesis. El Apéndice B incluye una lista con las abreviaturas utilizadas en esta tesis. En los Apéndices C y D se puede encontrar una lista de 2.239 y 1.120 CpGs que son los resultados de los algoritmos desarrollados en esta tesis. El Apéndice E es una breve nota en el software utilizado en esta tesis.

1.3 Publicaciones

Durante esta tesis se realizaron las siguientes publicaciones:

Journal

- Alfonso Perez, G.; Delgado Martinez, V.
Epigenetic signatures in hypertension.
Journal of Personalized Medicine 2023, 13(5), 787.
Impact Factor 3.508.
5-year Impact Factor: 4.005.
JCR: Q2. Medicine, General & Internal.

Conferencias nacionales e internacionales

- Alfonso Perez, Gerardo and Delgado Martinez, Victor (2021).
Influencia de la anchura natural de linea de funcion de dispersion de punto (PSF) in imagen por resonancia magnetica (RMI).
7 Congreso conjunto 23 SEFM-SEPR 18. Radiaciones y humanidad. Mucho mas que tecnologia.
Online, Spain.
- Alfonso Perez, Gerardo (2023).
Support vector machine approach to Parkinson identification.
WORLDLAB-EUROMEDLAB ROMA 2023.
Roma, Italy.
- Alfonso Perez, Gerardo (2023). Identification of Creutzfeldt-Jakob Disease (CJD) through DNA methylation indentification.
WORLDLAB-EUROMEDLAB ROMA 2023.
Roma, Italy.

1.3. PUBLICACIONES

- Alfonso Perez, Gerardo.

Huellas de metilacion de ADN en tratamientos de radioterapia de leucemia mieloide aguda.

8 Congreso conjunto 23 SEFM-SEPR. Radiaciones y energia retos del futuro. Oviedo, Spain

Capítulo 2

Hipertensión

2.1 Clasificación de la hipertensión

La hipertensión es un problema relativamente común, afectando a la mayoría de los países tanto económicamente desarrollados como en vías de desarrollo. Es una enfermedad con claras repercusiones socioeconómicas, con una proporción sustancial del gasto médico anual de país directa o indirectamente relacionados con hipertensión. La hipertensión es debida a una combinación de predisposiciones genéticas y factores relacionados con el estilo de vida. Es bien sabido que vidas sedentarias y sobrepeso son factores de riesgo para hipertensión y otras enfermedades cardiovasculares. Llama la atención que existan diferencias apreciables entre distintos países en la clasificación y tratamientos de la hipertensión. Existen múltiples pautas que definen la hipertensión y estas han cambiado con el tiempo. Diferentes asociaciones médicas han desarrollado sus propios estándares de clasificación. Si bien estos estándares son similares, no son idénticos. Los tratamientos tampoco son idénticos en todas las jurisdicciones, lo que podría ser un reflejo de los diferentes factores ambientales, como la dieta predominante en el país, y factores genéticos, como el origen étnico predominante en el país. A modo de ejemplo, la clasificación de Estados Unidos, emitido por la Asociación Americana del Corazón y el Colegio Americano

de Cardiología, clasifican a los pacientes de acuerdo con los niveles de presión arterial que se muestran en la tabla 2.1

Tabla 2.1: Directriz de hipertensión de los Estados Unidos. Fuente: CDC

Estado	Sistólica	Diastólica
Normal	< 120 mmHg	AND < 80 mmHg
Elevada	< 120 – 129 mmHg	AND < 80 mmHg
Hipertensión - Estadio 1	130-139 mmHg	OR 80 – 89 mmHg
Hipertensión - Estadio 2	≥ 140 mmHg	OR ≥ 90 mmHg

Sin embargo, esta no es la única directriz con instituciones como la Sociedad Japonesa de Hipertensión, la Sociedad Británica de Hipertensión [Laurent, 2004] y la Organización Mundial de la Salud (OMS) tienen sus propias directrices. A lo largo de las décadas también se han producido cambios en la definición de hipertensión. Por ejemplo, en la tabla 2.2 se puede ver la definición estándar a partir de 2003 en los Estados Unidos. Se puede observar que algunos de los niveles eran más altos que los umbrales actualmente aceptados. De hecho, esta ha sido la tendencia general, con umbrales de presión arterial cada vez más bajos para categorizar a pacientes con hipertensión. Esta tendencia ha sido el resultado de múltiples estudios que han mostrado que una reducción de la presión arterial resulta, de una manera estadísticamente significativa, en una vida más larga para los pacientes (incluso a niveles que antes se consideraban dentro de un rango aceptable).

Tabla 2.2: The seventh report of the Joint Committee of the Prevention, Evaluation, and Treatment of High Blood Pressure (2003). [Cecil et al., 2013]

Estado	Sistólica	Diastólica
Normal	< 120 mmHg	AND < 80 mmHg
Elevada	< 120 – 139 mmHg	AND 80 – 89 mmHg
Hipertensión - Estadio 1	140-159 mmHg	OR 90 – 99 mmHg
Hipertensión - Estadio 2	≥ 160 mmHg	OR ≥ 100 mmHg

En las tablas 2.1 y 2.2 se puede observar una diferencia notable en el umbral de presión arterial para Hipertensión - Estadio 2. En este caso, hay una diferencia de 20 mmHg entre

2.1. CLASIFICACIÓN DE LA HIPERTENSIÓN

estas dos clasificaciones que están separadas por solo un par de décadas. Todos los pacientes clasificados como Hipertensión - Estadio 1 en la clasificación anterior se clasificarían como pacientes Hipertensión - Estadio 2 con la nueva clasificación. Claramente, esto no indicaría un cambio en la gravedad de la afección médica subyacente, sino una mejor comprensión de sus implicaciones.

2.2 Mortalidad

La hipertensión arterial es una de las principales causas de mortalidad. Según un estudio del CDC, la hipertensión causa 7,6 millones de muertes al año, lo que representa el 13,5% de todas las muertes. Según el mismo estudio, aproximadamente el 54% de todos los accidentes cerebrovasculares y el 47% de todas las enfermedades coronarias pueden atribuirse a la hipertensión. Incluso países como China, con una prevalencia relativamente baja de hipertensión, enumeran la hipertensión como una de las principales causas de muerte prematura. En la tabla 2.3 se pueden ver las causas de mortalidad en Estados Unidos en 2019 desglosadas por etnia. La hipertensión es una de las mayores causas de mortalidad entre los principales grupos étnicos de los Estados Unidos. Curiosamente, la población asiática en los Estados Unidos tiene la tasa de mortalidad más alta entre todos los principales grupos étnicos, incluso cuando la prevalencia de la hipertensión tiende a ser menor en Asia. Esto podría indicar un posible vínculo con factores ambientales como la dieta y los estilos de vida. Entre los diferentes grupos étnicos, el grupo que tiene la tasa de mortalidad más baja asociada a la hipertensión es la etnia blanca, pero en general la diferencia de mortalidad (en términos porcentuales) es relativamente pequeña. También hay que tener en cuenta que se trata de datos de mortalidad del periodo pre-Covid (2019).

Cabe destacar que la hipertensión se ha relacionado, como factor de riesgo, con muchas enfermedades, no solo cardiovasculares, sino con otras enfermedades como el cáncer y la osteoporosis. Por lo tanto, las estadísticas presentadas por los CDC probablemente subestimaron la mortalidad real causada por la hipertensión. La hipertensión también se ha relacionado con un mayor riesgo en pacientes con Covid-19 [Kreutz et al., 2020, Savoia et al., 2021]. Además, la principal causa de muerte, según la tabla 2.3, son las enfermedades cardíacas y es probable que haya un vínculo con algunas de esas muertes y la hipertensión. De hecho, es una tarea bastante difícil estimar el porcentaje real debido a la hipertensión, dado que es un cofactor en muchas otras enfermedades. Curiosamente, existen diferencias sustanciales en el porcentaje de las causas de mortalidad estimadas por los CDC cuando

2.2. MORTALIDAD

se segmentan utilizando diferentes grupos étnicos, por ejemplo, las enfermedades de las vías respiratorias inferiores representan el 6,2% en la población blanca y solo el 2,6% en la población negra. Los homicidios tienen menor porcentaje de mortalidad total que la hipertensión en la mayoría de los grupos étnicos. La cirrosis tiene un porcentaje similar de muerte asociada, pero hay algunas fluctuaciones sustanciales entre las diferentes etnias.

Tabla 2.3: Causas de mortalidad (%) en los Estados Unidos por etnia. Fuente: CDC

Causas de mortalidad (en %)	Blanca	Negra	Asiática	Hispanica
Enfermedad cardíaca	23.5	23.5	21.2	19.7
Neoplasmas	21.1	20.3	25.1	20.3
Enf. vías respiratorias inferiores	6.2	3.3	2.6	2.7
Accidentes	5.7	6.2	4.4	8.9
Cerebrovascular	5.1	5.8	7.8	5.6
Alzheimer	4.6	2.7	4.1	3.9
Diabetes	2.6	4.4	4.3	4.8
Pneumonia	1.7	1.5	2.5	1.8
Suicidio	1.7	0.9	1.9	2.0
Nefritis	1.6	2.8	2.2	2.1
Cirrosis	1.5	1.0	1.0	3.2
Hipertensión	1.1	1.9	2.1	1.4
Homicidio	0.2	2.9	0.4	1.5

2.3 Epidemiología

La hipertensión es una enfermedad bastante frecuente. La prevalencia cambia de un país a otro, pero es alta en la mayoría de las jurisdicciones. Por ejemplo, en el Reino Unido [Laurent, 2004], la prevalencia de hipertensión en la población de 34 a 64 años es de aproximadamente el 42 %. Según algunas estimaciones, actualmente hay aproximadamente mil millones de personas con hipertensión en todo el mundo y 70 millones solo en los Estados Unidos. De hecho, la OMS estima que hay 1.280 millones de personas con hipertensión. Además, según cifras de la OMS, el 46 % de los pacientes no saben que tienen hipertensión. En la figura 2.1 se puede observar el porcentaje de población en algunos países seleccionados con hipertensión arterial (menós de 140/90 *mmHg*).

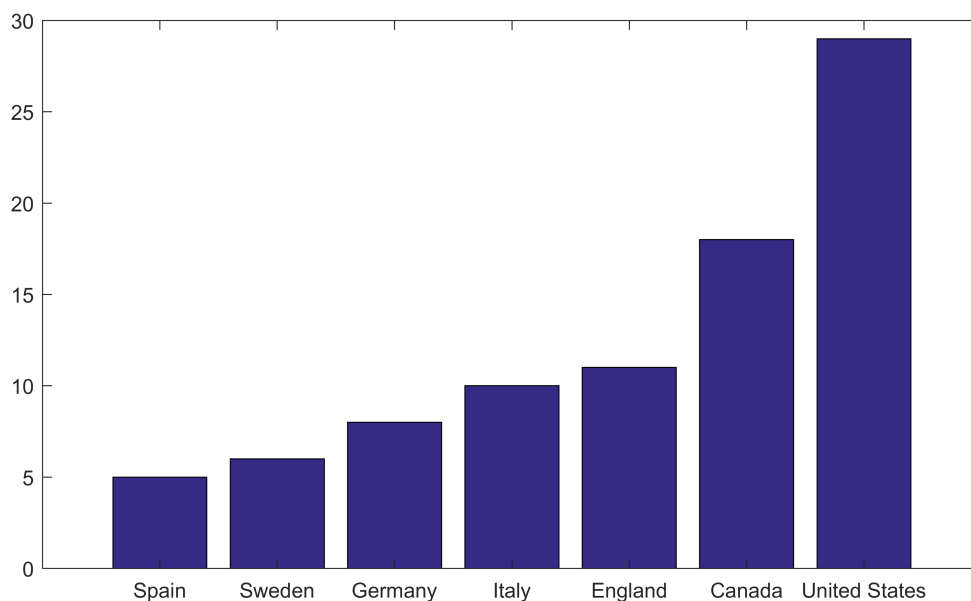


Figura 2.1: Percentage (%) of the hypertensive population

En la figura 2.2 se puede ver un mapa obtenido del CDC, mostrando la prevalencia de hipertensión en los Estados Unidos en diferentes áreas. Se puede observar que existen diferencias sustanciales entre las diversas áreas. Durante el período 2018-2020, el oeste y suroeste de los Estados Unidos parecen tener una mayor prevalencia. Excepto en

2.3. EPIDEMIOLOGÍA

algunas áreas muy específicas, California parece tener una prevalencia baja en general en comparación con el resto del país, particularmente en comparación con las zonas del suroeste. Florida presenta una situación muy mixta con zonas de muy alta y baja prevalencia. También es interesante el caso de Nueva York, con una baja prevalencia en comparación con el resto del país. Mississippi, Alabama y Virginia Occidental son algunas de las áreas con mayor prevalencia. Las diferencias en los estilos de vida podrían ser uno de los factores que explican esta diferencia bastante sustancial en la prevalencia en diferentes áreas de los Estados Unidos, pero es probable que otros factores, como el origen étnico y otros factores ambientales, también jueguen un papel.

Esta visualización de los datos sugiere que podría haber un conglomerado de hipertensión en el suroeste de los Estados Unidos, aparentemente diferente de los niveles promedio en el resto del país. También es interesante que algunos de los principales centros urbanos, como las áreas de Nueva York y Filadelfia, que con frecuencia se asocian con entornos de vida de alto estrés (al menos en comparación con algunas áreas rurales) en realidad tienen una prevalencia de hipertensión relativamente baja en comparación con el resto del país.

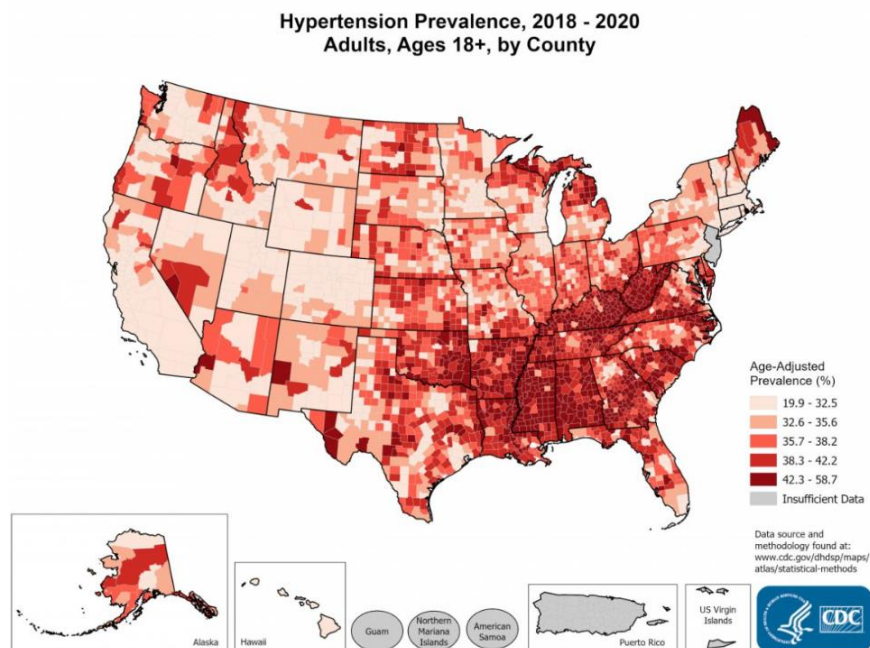


Figura 2.2: Mapa de la prevalencia de hipertensión arterial en EE.UU. por region. Fuente: CDC

Dada la gran proporción de pacientes que no son conscientes de tener hipertensión arterial, existe cierta incertidumbre relacionada con la prevalencia, con diferentes estudios que obtienen diferentes estimaciones. El continente con mayor prevalencia es África, con un 27% (Organización Mundial de la Salud), y el que tiene la menor es América, con un 18%, pero estas cifras varían mucho de un país a otro en esos continentes. Adeyole et al. [Adeloye, 2014] mostraron cómo la prevalencia de la hipertensión en África ha aumentado constantemente en las últimas décadas. Este aumento se puede ver en la figura 2.3. Un estudio realizado en 2013 por Ogah et al. estimó que la prevalencia de hipertensión en el África subsahariana es del 16,2% con un intervalo de confianza del 95% [14,2%, 20,3%] [Ogah and Rayner, 2013]. Según este estudio, en 2025 habrá 125 millones de africanos subsaharianos con hipertensión. Estos resultados son parecidos a las estimaciones obtenidas por [Twagirumukiza et al., 2011]. La prevalencia de la enfermedad en África está, como era de esperar, relacionada con el grupo de edad, con [Twagirumukiza et al., 2011] estimando un 55,2% en personas mayores en África con un intervalo de confianza del 95% de [53,1%, 57,4%]. Los mismos autores encontraron una mayor prevalencia en las zonas urbanas con un valor medio del 59,0% [55,3%, 62,6%] frente al 48,0% [43,8%, 52,3%] en las zonas rurales. Algunos países de África, como Etiopía, tienen una prevalencia de hipertensión más baja que los países vecinos. Esto se ha atribuido a una dieta baja en sodio y alta en potasio.

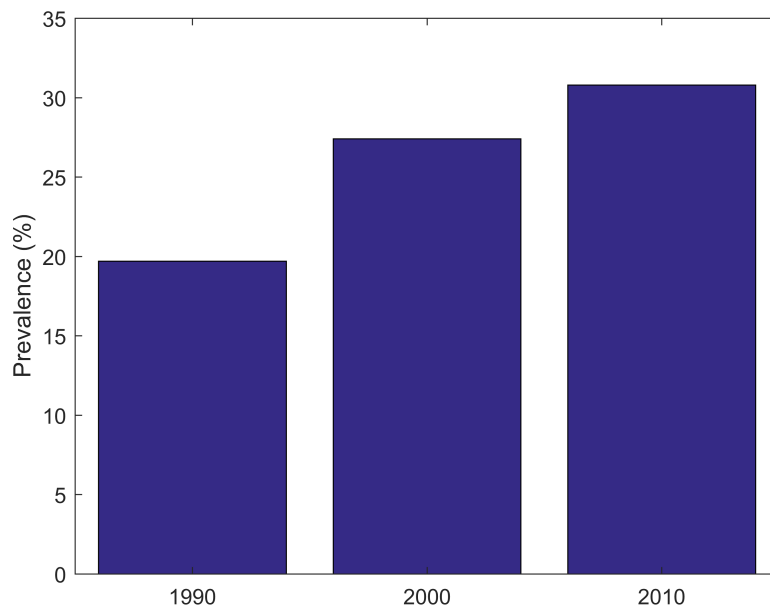


Figura 2.3: Tendencia de la hipertensión en África. Fuente: [Adeloye, 2014]

En la figura 2.4 se puede ver un mapa, estimado por la Organización Mundial de la Salud, con la presión arterial sistólica media de los adultos varones mayores de 25 años a partir de 2008. Se pueden apreciar niveles más altos de presión arterial en África, Europa y América del Sur. Asia, Oceanía y América del Norte parecen tener niveles más bajos de presión sistólica en sangre. Este mapa representa los valores medios de cada país que podrían ser engañosos, como se muestra en la figura 2.2, debido a las diferencias regionales sustanciales dentro de los países. Por ejemplo, como se mencionó anteriormente, se apreció una situación bastante diferente con respecto a la hipertensión en California y Alabama. Este tipo de diferencias regionales se promediarían en los mapas a nivel nacional. También se apreció que países tan diferentes como Rusia y España, con demografía, composición étnica, clima y dieta típica muy diferentes, se clasifican en el mismo rango de presión arterial sistólica para los hombres mayores de 25 años.

Europa tiene en general presión arterial alta. Wolf-Maier et al. [Wolf-Maier et al., 2003] estiman una presión arterial media de 136/83 mmHG en Europa, frente a 127/77 en Estados Unidos y Canadá. Los pacientes de este estudio eran adultos mayores de 35 años.

Cabe señalar que la comparación de los niveles de presión arterial en la literatura existente es compleja, ya que los diferentes estudios utilizan diferentes criterios de inclusión. A modo de ejemplo, la mayoría de los estudios analizan solo pacientes adultos, pero la definición de adulto varía mucho de un informe a otro, ya que algunos utilizan los 18 años como edad de inclusión y otros los 25 o 35 años. Otra diferencia entre los estudios es el rango de países incluidos. A modo de ejemplo, para estimar la presión arterial en Europa se analizaron pacientes de Alemania, Finlandia, Suecia, Inglaterra, España e Italia (sin países de Europa del Este). Bielecka-Dabrowa et al. [Bielecka-Dabrowa et al., 2011] mencionaron una alta tasa de prevalencia en los países de Europa del Este, de alrededor del 65%.

2.3. EPIDEMIOLOGÍA

Un estudio realizado en 2016 por Menendez et al. [Menendez et al., 2016] analizando a 5.048 individuos, encontró una prevalencia del 42,6 % en España entre la población adulta.

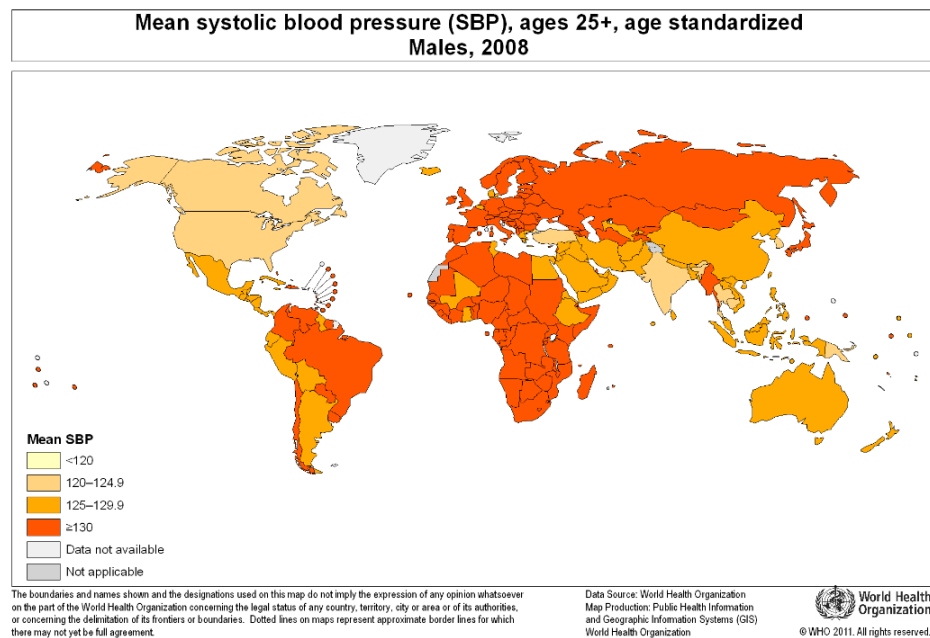


Figura 2.4: Mapa de la prevalencia mundial de hipertensión. Fuente: OMS

La prevalencia de la hipertensión ha sido tradicionalmente baja en Asia, pero ha tenido una tendencia al alza. En la figura 2.5 se pueden ver las estimaciones de prevalencia de hipertensión arterial en algunos países asiáticos. Incluso entre los países asiáticos existen claras diferencias ya que, por ejemplo, Japón y Pakistán tienen una prevalencia del 50,0% y el 46,2% respectivamente, mientras que China y Singapur sólo tienen el 23,2% y el 21,5% respectivamente. De hecho, la diferencia de prevalencia en el caso asiático, entre los distintos países, parece ser mayor que en otros continentes, como por ejemplo Europa.

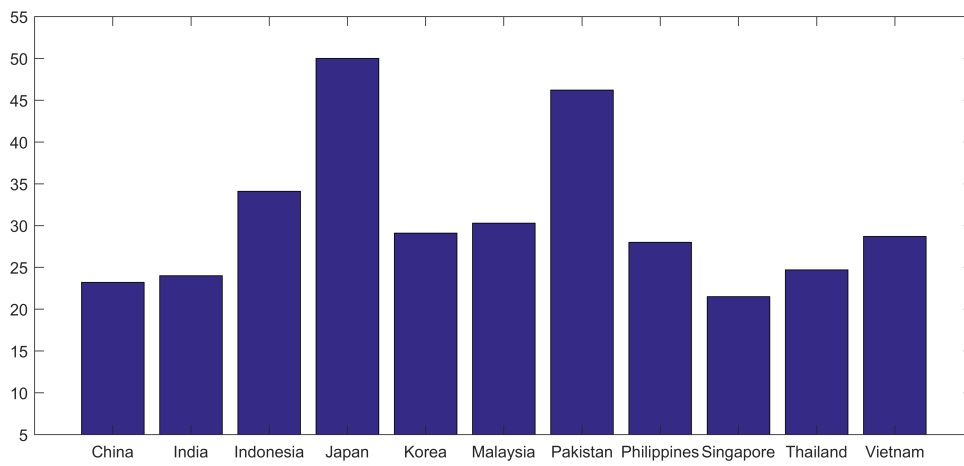


Figura 2.5: Prevalencia de hipertensión arterial (%) en países asiáticos. Fuente: [Turana et al., 2021]

2.4 Causas

A pesar de la gran cantidad de literatura existente sobre el tema, las causas de la hipertensión siguen sin comprenderse completamente. Es probable que la hipertensión sea causada por una combinación de [Staessen et al., 2003]:

- Factores externos
- Factores genéticos

Algunos factores son probablemente el resultado de la combinación de ambos, como la obesidad, que podría ser causada por una mala alimentación, así como por una predisposición genética o una combinación de estos dos factores.

2.4.1 Factores externos

Existe un gran número de factores externos identificados en la literatura existente como factores que juegan un papel en la hipertensión.

- Tabaquismo [Kanbay et al., 2008, Verberk et al., 2008, Virdis et al., 2010]
- Dieta
 - Alto contenido de sodio [Kanbay et al., 2008, Adrogué and Madias, 2007, He and MacGregor, 2004, Kirabo, 2017]
 - Alto contenido calórico [Jiang et al., 2016]
 - Bajo contenido potasio [Ekmeckioglu et al., 2016, Kirabo, 2017, Weaver, 2013]
- Falta de actividad física [Paffenbarger et al., 1991, Kanbay et al., 2008, Bakker et al., 2018, Börjesson et al., 2016]
- Obesidad [Jiang et al., 2016, Rocchini, 2002, Kotsis et al., 2010, Hall, 2000, Hall et al., 1999]

- Contaminación
 - Contaminación acústica [Münzel and Sørensen, 2017, Mannucci and Ancona, 2021]
 - Contaminación atmosférica [Brook, 2007, Li et al., 2020, Guo et al., 2010]
- Estrés
 - Tensión laboral [Kulkarni et al., 1998]
 - Entorno social [Kulkarni et al., 1998]
 - Angustia emocional [Kulkarni et al., 1998]

Cabe destacar que algunos de los factores anteriormente mencionados, en particular la obesidad, tienen un componente genético. La principal causa de la obesidad es un desequilibrio entre la cantidad de calorías ingeridas y la cantidad de calorías quemadas, pero hay algunos individuos con predisposición genética.

También hay varios medicamentos, suplementos y drogas que pueden aumentar la presión arterial (Fuente: Mayo Clinic).

- Acetaminofén [Dawson et al., 2013, Sudano et al., 2010, Cantais et al., 2016]
- Antiinflamatorios no esteroideos (AINE) [Aljadhey et al., 2012, Johnson, 1997, Morrison et al., 2007]
 - Aspirina
 - Indometacina
 - Ibuprofeno
 - Seudoefedrina
- Ginseng
- Regaliz

- Bevacizumab
- Ramucirumab
- Imatinib
- Cocaína
- Anfetaminas
- Ecstasis

Sodio

Hay abundantes investigaciones que muestran que la ingesta excesiva de sodio aumenta la presión arterial [Luft and Weinberger, 1982, Safar et al., 2009]. El tratamiento de la hipertensión requiere rutinariamente una reducción en la cantidad de sodio (sal) que toman los pacientes. Como se muestra en la figura 2.6, un alto nivel de Na^+ aumenta la presión arterial sistólica y diastólica. Karppanen et al. [Karppanen and Mervaala, 2006] estimaron que en países desarrollados el consumo medio de sodio se sitúa entre 3000 y 4500 mg/d. Los mismos autores mencionaron que la ingesta diaria recomendada de sodio es de 1500 mg/d. También mencionaron un umbral de 2500 mg/d por encima del cual el sodio puede aumentar el riesgo de tener hipertensión. Según sus estimaciones, una reducción del 40% de la ingesta de sal por parte de los pacientes resultó en una reducción de 6 mmHg y 3,5 mmHg de la presión arterial sistólica y diastólica respectivamente. Hay muchos estudios que muestran la eficacia de reducir la ingesta de sal en el contexto de la presión arterial. Cook et al. [Cook et al., 2016] llevaron a cabo dos ensayos de 18 y 36 meses respectivamente con 744 participantes en el primero y 2.382 en el segundo. Los pacientes tenían entre 30 y 54 años de edad durante el período de prueba. Sus resultados sugieren una relación lineal directa entre la ingesta de sodio y la mortalidad. Los autores mencionaron que esta relación existe incluso a niveles bajos de ingesta de sodio.

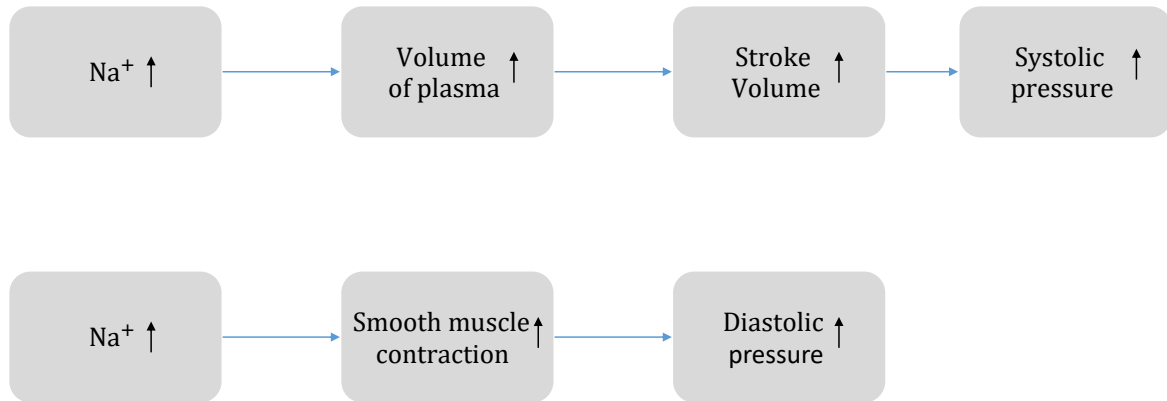


Figura 2.6: Impacto del sodio en la presión arterial

MacGregor et al. [MacGregor et al., 1989] llevaron a cabo otro ensayo en el que los pacientes redujeron su ingesta de sal a 50 mmol (3 g) durante un mes, seguido de un ensayo doble ciego durante los siguientes 3 meses en el que la ingesta de cada paciente fue de 200, 100 o 50 mmol. En promedio, hubo una reducción de 16/9 mmHg comparando el grupo con el menor contenido de sodio con el que tenía el más alto. La efectividad de reducir la ingesta de sodio como medida para disminuir la presión arterial se ha medido en varios grupos de edad y grupos étnicos diferentes, con demostrada eficacia. Por ejemplo, Appel et al. [Appel et al., 2001] realizaron un ensayo en población africana de edad avanzada. El estudio incluyó a 681 pacientes con un rango de edad de 60 a 80 años. La reducción media de la presión fue de aproximadamente 4,2 mmHg.

Grillo et al. [Grillo et al., 2019] concluyeron que una reducción en el consumo de sodio no solo se traduce en una menor presión arterial, sino también en una menor morbilidad por enfermedades cardiovasculares.

Café

Existen varios estudios que analizan el impacto de la cafeína en la hipertensión. La literatura existente en este tema es menos concluyente que en otros factores. Algunos autores, como Surma et al [Surma and Oparil, 2021], sugieren que el consumo moderado de café no conduce a la hipertensión. Una conclusión similar fue obtenida por Steffen et al. [Steffen et al., 2012]. Zhang et al. [Zhang et al., 2011] compararon a individuos que bebían más de tres tazas por día con individuos que bebían menos de una taza por día, sin encontrar un aumento en el riesgo de hipertensión. Sin embargo, otros artículos como el de Cuno et al. han asociado la abstinencia de café con un menor riesgo de hipertensión. Klag et al. [Klag et al., 2002] concluyeron que beber café está relacionado con pequeños aumentos en la presión arterial, pero que juega un pequeño papel en el desarrollo de la hipertensión.

2.4.2 Factores genéticos

También hay indicios de que hay factores genéticos que desempeñan un papel importante en la enfermedad, como las diferencias sustanciales en la prevalencia entre países. Sin embargo, puede ser difícil distinguir claramente entre el efecto de los factores genéticos y ambientales. Sin embargo, la mayoría de las investigaciones existentes sugieren que, además de los factores ambientales, también existe un componente genético en la hipertensión. Agrawal et al. [Agrawal et al., 2005] estimaron el impacto de este componente genético, teniendo un peso del 30 % en comparación con factores externos. Agrawal et al. también mencionaron que la hipertensión es probablemente causada por una compleja interacción de factores externos y genéticos. Esto hace que un análisis genético sea bastante difícil, ya que los factores ambientales probablemente agregarán un nivel sustancial de ruido de fondo.

Sin embargo, existe un claro consenso en la literatura que existe un componente genético. Hamet et al. [Hamet et al., 1998] citan que la hipertensión, según consideraciones genéticas, se puede dividir en dos tipos:

- Formas mendelianas, que básicamente están asociadas a un solo gen.
- Hipertensión esencial, en la que existe una compleja interacción de factores externos y genéticos (múltiples genes implicados).

La hipertensión esencial es la forma más común de la enfermedad. Se han realizado intensas investigaciones sobre el componente genético de la hipertensión esencial. Moore et al. [Moore and Williams, 2002] mencionaron el hecho de que algunos estudios publicados han sido difíciles de replicar. Según los autores, esto podría deberse a variaciones genéticas en otros loci. Dado que la hipertensión esencial es probablemente el resultado de una combinación compleja de múltiples factores, este tipo de evaluación no es sorprendente. Binder et al. [Binder, 2007] mencionaron que los estudios no han sido convincentes.

2.4. CAUSAS

Se ha hecho muchas investigaciones en este campo. Mein et al. [Mein et al., 2004] en una revisión de la literatura sobre el tema mencionaron que el cromosoma 6 podría desempeñar un papel importante en la hipertensión esencial. Existen más de cien genes identificados en la literatura como relacionados con la hipertensión arterial. Algunos de los genes que se mencionan con más frecuencia [Zilbermint et al., 2019] como asociados con la hipertensión se muestran en la tabla 2.4

Tabla 2.4: Genes vinculados con hipertensión

Gen	Cromosoma	Posición
ADD1	4	2,845,584-2,931,803
AGT	1	230,838,269-230,850,043
AGTR1	3	148,415,571-148,460,795
CYP3A5	7	99,245,817-99,277,621
ECE1	1	21,543,740-21,671,997
GNB3	12	6,949,118-6,956,557
PTGIS	20	48,120,411-48,184,683
RGS5	1	163,080,911-163,291,577

Gen ADD1



Figura 2.7: Posición de ADD1 (ensembl)

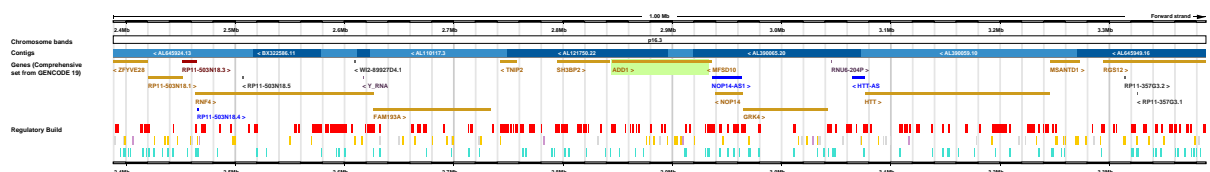


Figura 2.8: Bandas de ADD1 (ensembl)

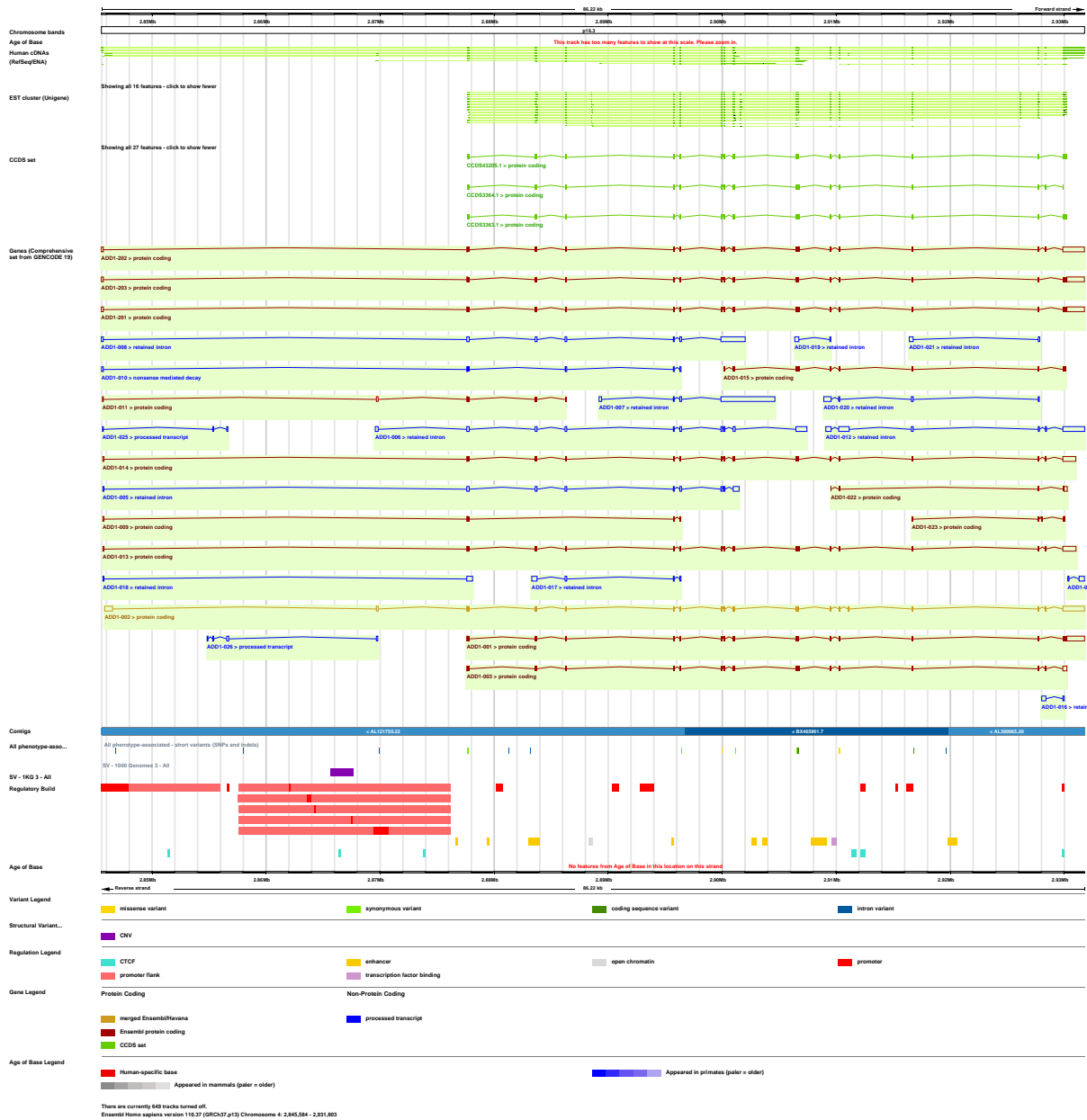


Figura 2.9: ADD1 detalles (ensembl)

2.4. CAUSAS

Gen AGT

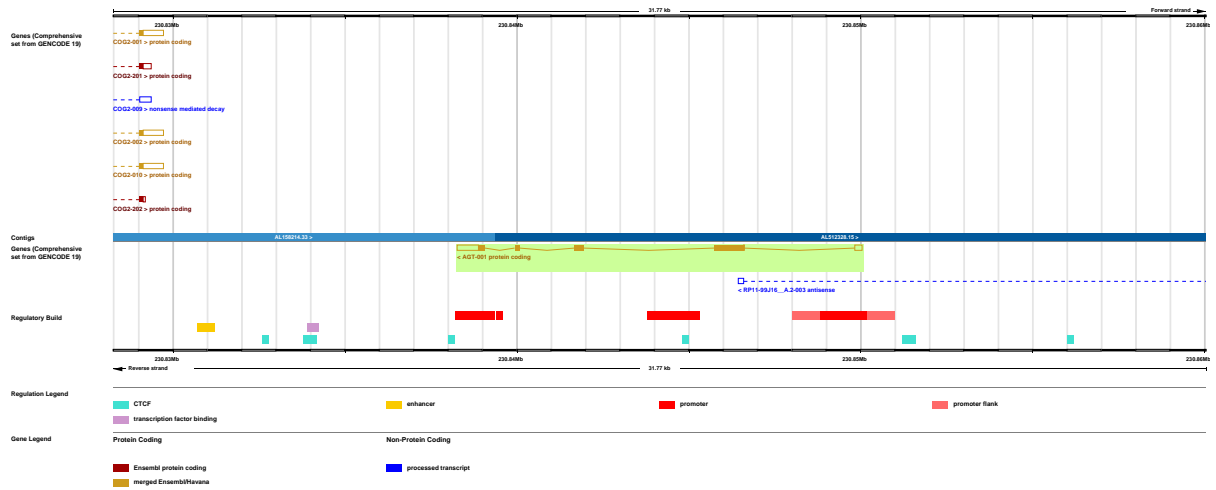


Figura 2.10: Gen AGT (ensembl)

Gen AGTR1

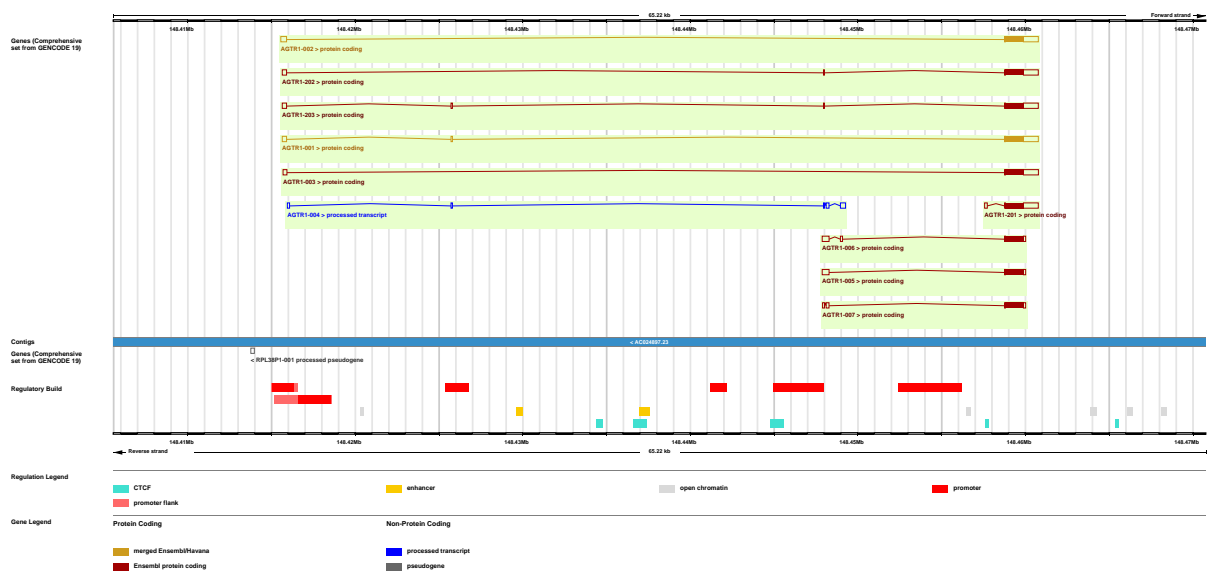


Figura 2.11: Gen AGTR1 (ensembl)

Gen CYP3A5

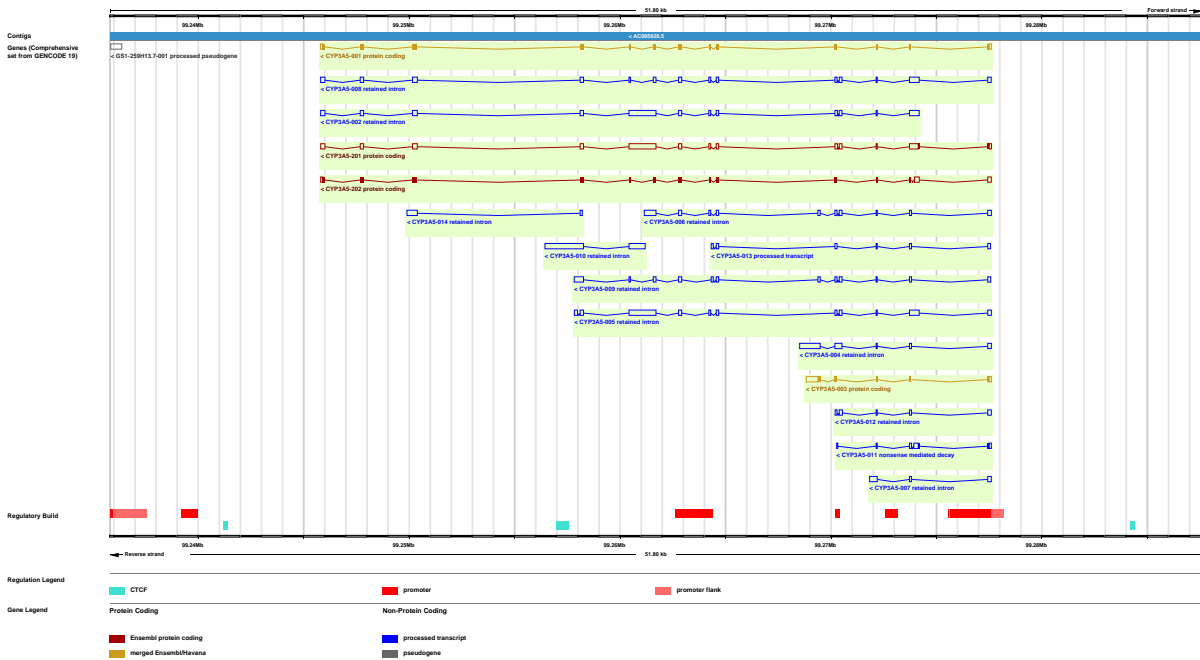


Figura 2.12: Gen CYP3A5 (ensembl)

Gen ECE1

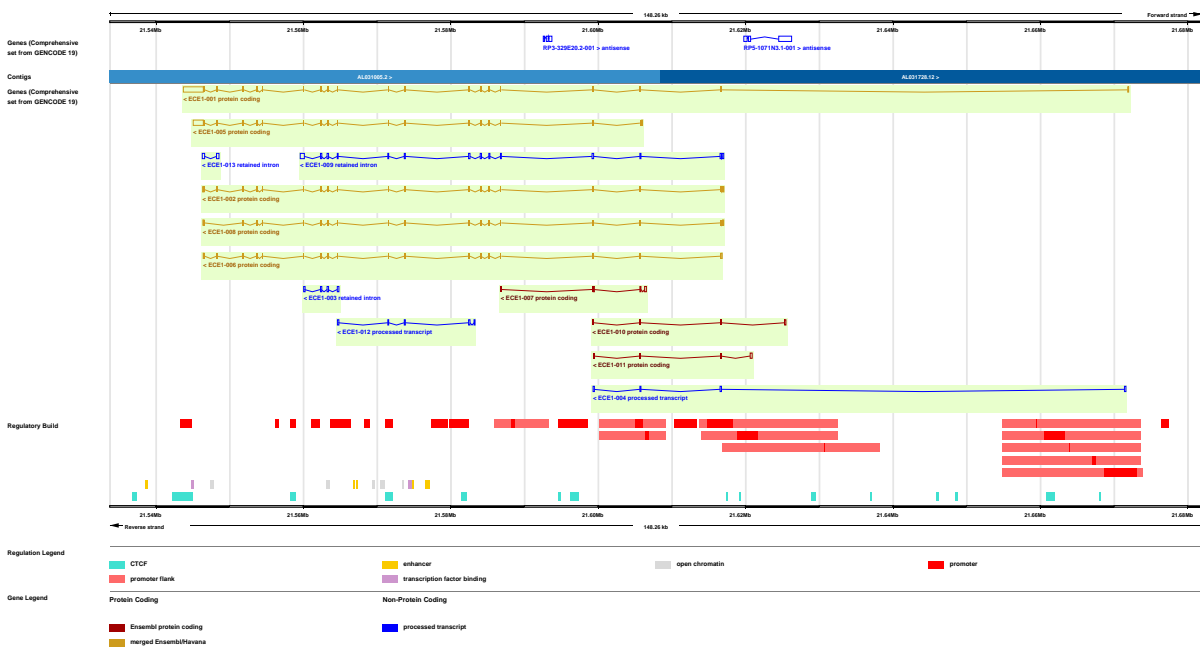


Figura 2.13: Gen ECE1 (ensembl)

2.4. CAUSAS

Gen GNB3

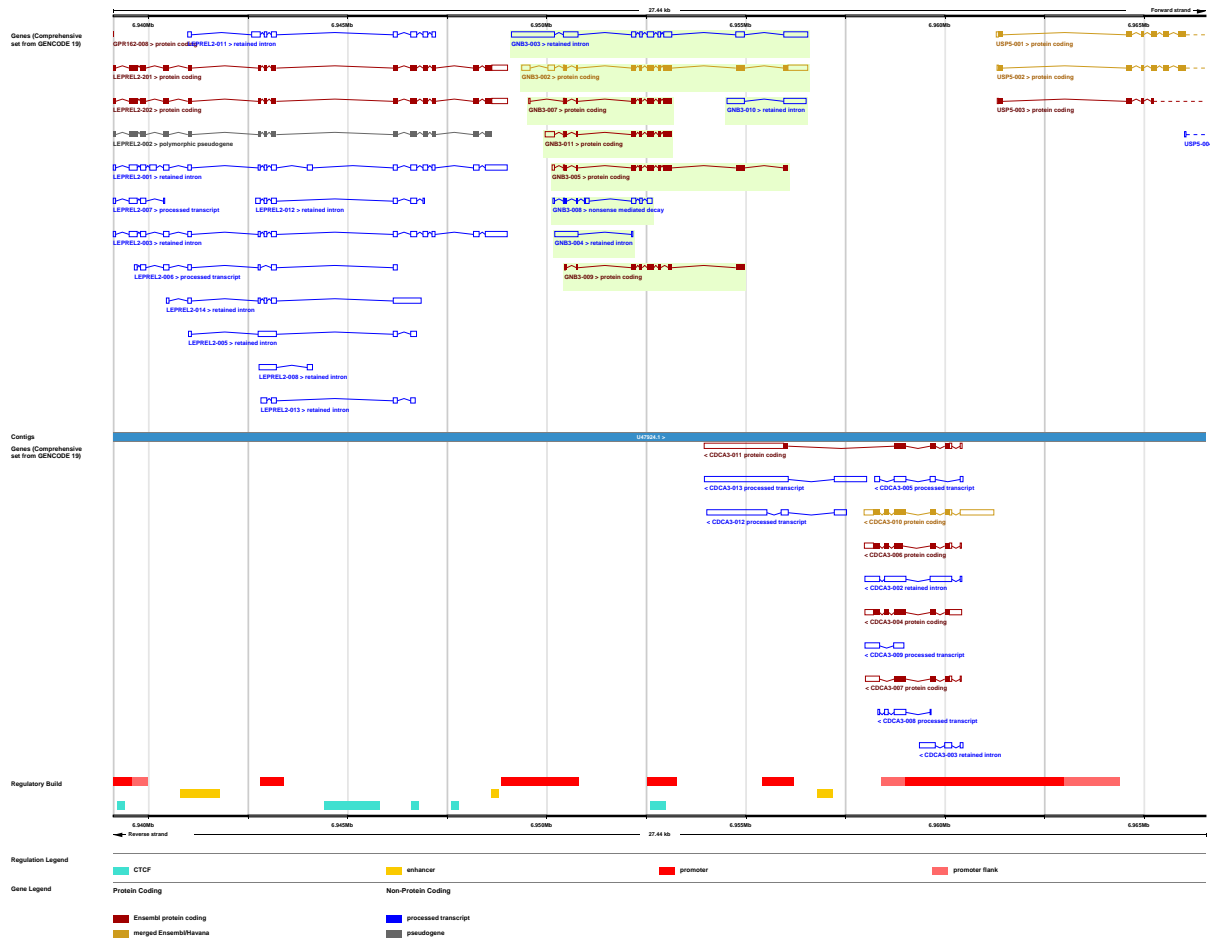


Figura 2.14: Gen GNB3 (ensembl)

Gen PTGIS

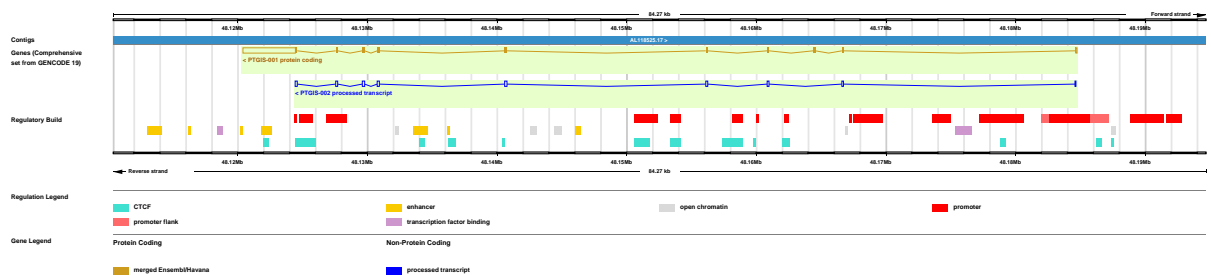


Figura 2.15: Gen PTGIS (ensembl)

Gen RGSS

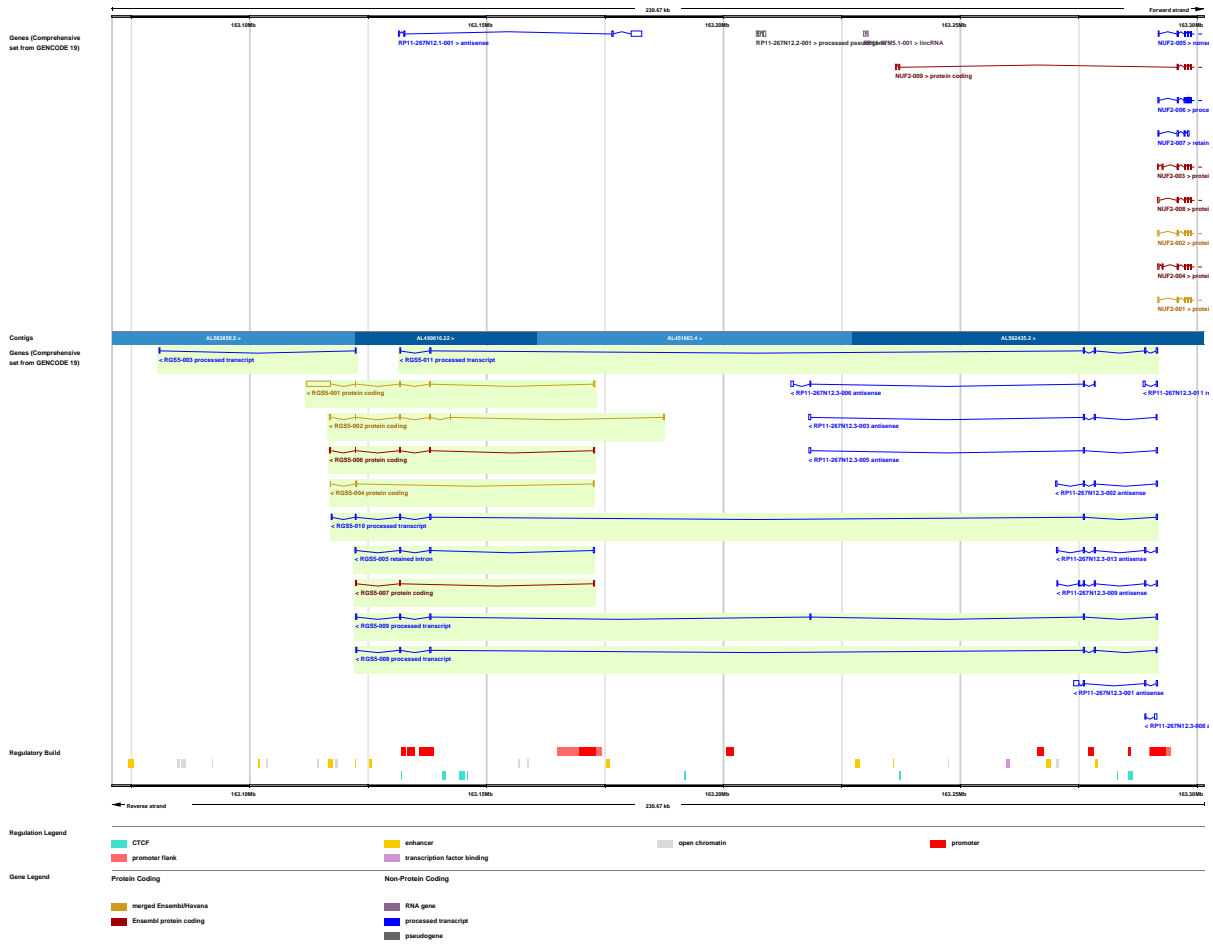


Figura 2.16: Gen RGSS (ensembl)

2.5 Tratamiento

El tratamiento de la hipertensión, dependiendo de la gravedad del caso, suele consistir en algunos cambios en el estilo de vida recomendados por el médico, incluyendo una dieta baja en sal y más ejercicio, así como en algunos casos medicación. Como era de esperar, los pacientes con cambios en los estilos de vida y adherencia a la medicación tienden a tener mejores resultados que los casos de control [Weir et al., 2000]. Algunos medicamentos comúnmente recetados [Gu et al., 2006]:

- Bloqueadores beta
- Enzima convertidora de angiotensina (ECA)
- Bloqueadores de los canales de calcio
- Antagonistas de los receptores de angiotensina
- Diuréticos

Los bloqueadores beta son un medicamento comúnmente recetado para la hipertensión y las enfermedades cardiovasculares [Ram, 2010]. Sin embargo, el uso de este medicamento tiene algunos efectos secundarios, como un riesgo moderadamente mayor de desarrollar diabetes [Ram, 2010].

Se ha demostrado que los bloqueadores beta reducen la mortalidad en las enfermedades cardiovasculares, pero su uso como tratamiento de primera línea para la hipertensión es un poco más controvertido, ya que algunos autores como Wiysonge et al. [Wiysonge et al., 2017] cuestionan su impacto en la mortalidad en la hipertensión. Otros autores como Aronow [Aronow, 2010] son más positivos hacia los bloqueadores beta como medicamento para la hipertensión, pero subrayan la necesidad de identificar cuidadosamente el tipo de paciente que podría beneficiarse de ellos. Un bloqueador beta comúnmente recetado es el Metoprolol, que se muestra en la figura 2.17.

hADRB1-Metoprolol-Gs

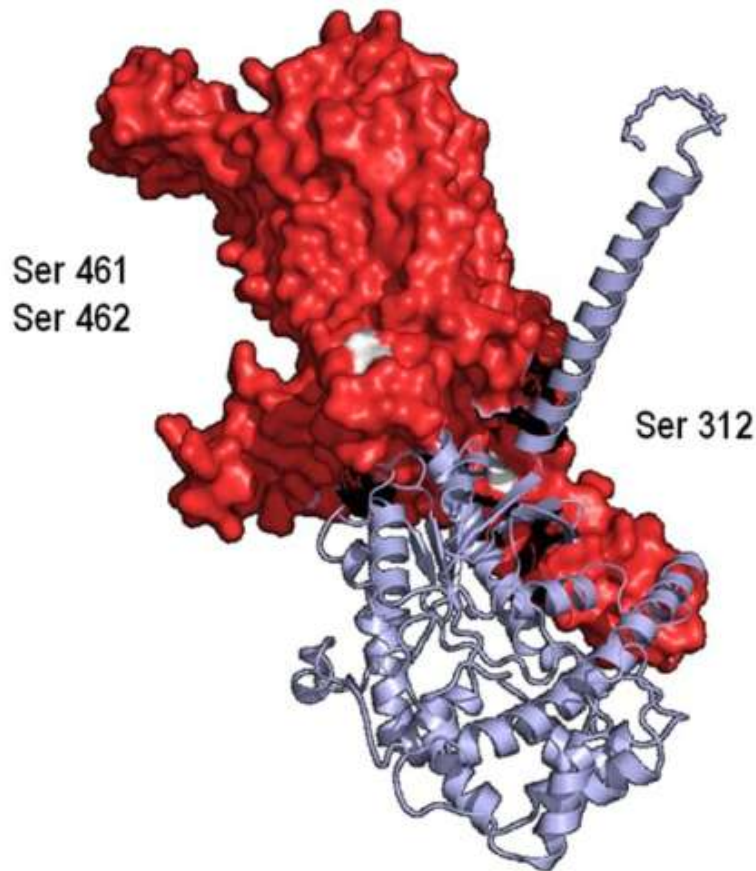


Figura 2.17: Metoprolol. Fuente: Medical Press

Messerli et al. [Messerli et al., 2018] compararon el uso de la enzima convertidora de angiotensina (ECA) y los bloqueadores de los receptores de angiotensina sin encontrar diferencias en la eficacia en un amplio conjunto de factores, como la mortalidad. Sí encontraron una asociación con la tos y un mayor riesgo de angioedema. Los autores concluyeron que, dado el aumento de los riesgos y la misma eficacia, no hay razón para utilizar la ECA en vez de los antagonistas de los receptores de angiotensina.

Tocci et al. [Tocci et al., 2015] mencionaron que los bloqueadores de los canales de calcio han sido uno de los medicamentos más utilizados en el contexto de la hipertensión en las últimas décadas y que es un medicamento seguro y eficaz. Estas son algunas de las razones mencionadas en la literatura existente que respaldan el uso de los bloqueadores de los canales de calcio como tratamiento de primera línea para la hipertensión [Zhu et al.,

2021]. El principal canal de acción de los BCC es la reducción del flujo de calcio que se traduce en la dilatación de las arterias y, por tanto, en una disminución de la presión.

Uno de los diuréticos prescritos con mayor frecuencia en la hipertensión es la tiazida [Roush and Sica, 2016]. Es probable que esto se deba a su eficacia probada. Autores como Blowey han comentado que si bien los diuréticos ya no son la medicación preferida de primera línea para la hipertensión, sigue siendo una opción perfectamente aceptable.

También existe una amplia literatura sobre el tema de la baja adherencia de los pacientes hipertensos a la medicación prescrita [Poulter et al., 2020]. Este tipo de problema es bien conocido desde al menos los años setenta.

Capítulo 3

Metilación del ADN y otros procesos epigenéticos

3.1 Introducción

En los últimos años se ha producido un rápido desarrollo del campo de la epigenética. Los cambios epigenéticos son cambios genéticos que no alteran la secuencia del ADN. Cada célula de una persona tiene la misma secuencia de ADN, pero hay otros factores que juegan un papel en el que se expresen determinadas proteínas dependiendo de factores como el tipo de célula requerida y la etapa de la vida del individuo. Ashe y Oldroyd definieron la epigenética como el estudio de los cambios hereditarios en los genes que no están asociados con ningún cambio en la secuencia del ADN [Ashe et al., 2021].

Estos procesos epigenéticos se han relacionado con muchos tipos diferentes de enfermedades, como múltiples tipos distintos de cáncer, así como con el proceso natural de envejecimiento en las personas. Dos de los principales procesos epigenéticos son:

- Metilación del ADN
- Modificación de histonas

Los niveles de metilación del ADN y modificación de histonas fluctúan a lo largo de la vida de un individuo y juegan un papel importante en la expresión génica. Para que un individuo funcione con normalidad, el nivel de expresión de cada gen debe regularse cuidadosamente. La desregulación epigenética, incluso si no hay cambios en la secuencia del ADN, puede conducir a múltiples tipos diferentes de enfermedades, particularmente diferentes tipos de cáncer.

Cabe señalar que podría haber una interacción compleja entre diferentes procesos epigenéticos, como la modificación de histonas y la metilación del ADN, con potencialmente algunos de estos procesos limitando la expresión de un gen determinado y otro proceso epigenético apoyando la expresión del mismo gen [Vaissière et al., 2008]. Kondo [Kondo, 2009] mencionó que en el paciente con cáncer tanto la metilación del ADN como las modificaciones de las histonas se alteran sustancialmente. Se ha detectado una metilación anormal del ADN en diferentes tipos de cáncer:

- Cáncer de próstata [Nowacka-Zawisza and Wiśnik, 2017].
- Cáncer de mama [Yang et al., 2001, Szyf et al., 2004].
- Leucemia mieloide aguda [Schoofs et al., 2014, Figueroa et al., 2010]
- Cáncer de pulmón [Tsou et al., 2002, Zöchbauer-Müller et al., 2002]
- Cáncer de hígado [Calvisi et al., 2007, ZHU, 2005]
- Cáncer renal [Shenoy et al., 2015, Lasseigne and Brooks, 2018]
- Melanoma [Schinke et al., 2010, Jin et al., 2015]
- Carcinoma [Tischhoff and Tannapfel, 2008, Sceusi et al., 2011]
- Cáncer de estómago [Wu et al., 2017, Wu et al., 2019a]
- Cáncer de hueso [Ylitalo et al., 2021]

3.1. INTRODUCCIÓN

- Cáncer de endometrio [Tao and Freudenheim, 2010, Jones et al., 2013]
- Cáncer oral [Foy et al., 2015]

Esta no es de ninguna manera una lista exhaustiva de todos los diferentes tipos de cánceres asociados con niveles anormales de metilación, pero ilustra la abundante literatura existente sobre el tema. La metilación del ADN es reversible y, por lo tanto, hay algunos medicamentos dirigidos a ella, como por ejemplo la decitabina [Das and Singal, 2004]. En esta tesis se mostrará que los niveles de metilación del ADN de un individuo pueden utilizarse para determinar si el paciente tiene hipertensión con un grado de precisión relativamente alto. Los datos de metilación del ADN se han utilizado en otras enfermedades con fines de clasificación, particularmente en áreas como la investigación del cáncer.

3.1.1 Metilación del ADN

La metilación del ADN consiste en la adición de un grupo metilo a un nucleótido. Esto se analiza típicamente en el contexto de CpGs, es decir, una citosina seguida de una guanina en la misma hebra. Es importante remarcar que en este contexto nos estamos refiriendo a la citosina y a una guanina en la misma hebra (no a las bases complementarias en dos hebras). Existe una cantidad significativa de literatura que cubre la metilación del ADN. Rottach et al. [Rottach et al., 2009] afirmaron que la metilación del ADN es el patrón de control en la expresión génica. Los datos de metilación del ADN se representan con frecuencia como un valor numérico α_i con $0 \leq \alpha_i \leq 1$. En esta notación, α_i representa el nivel de metilación para cada CpG analizado. Por ejemplo, $\alpha_i = 1$ indica que el CpG i está 100% metilado y $\alpha_i = 0,5$ indica que el CpG i está metilado al 50%.

El número de CpGs por paciente depende de la configuración experimental específica y de los instrumentos utilizados por los investigadores. Algunas de las máquinas más comunes actualmente para los datos de metilación del ADN son las máquinas Illumina. Las máquinas Illumina de primera generación fueron capaces de analizar alrededor de 25.000 CpGs por paciente, las máquinas de segunda generación alrededor de 450.000 CpGs por cliente y la tercera generación alrededor de 800.000 CpGs por paciente. Hay una gran cantidad de datos públicos disponibles que utilizan máquinas de segunda generación. Las máquinas de tercera generación se introdujeron más recientemente y hay menos conjuntos de datos disponibles. Cabe mencionar que, como cualquier otro dato experimental, se debe esperar cierto grado de imprecisión al analizar los datos de metilación del ADN obtenidos experimentalmente. Si bien existe un protocolo bien definido para obtener datos de metilación del ADN, podría haber algunas diferencias entre los conjuntos de datos obtenidos por diferentes grupos de investigación debido a pequeñas diferencias en sus procesos experimentales.

En la figura 3.1 se puede ver una representación esquemática del proceso de metilación del ADN. Como se mencionó anteriormente, el nivel de metilación del ADN de CpGs se

expresa típicamente como un valor porcentual, con la tecnología actual es posible analizar los valores de metilación de cientos de miles de CpGs. Este notable logro técnico también presenta desafíos, ya que procesar esta gran cantidad de información es una tarea compleja. En cualquier ensayo típico, habrá menos pacientes (normalmente no más de unos pocos miles) en comparación con el número de GPC por paciente (con las nuevas máquinas acercándose al millón de CpGs).

Además, no todos los CpG estarán involucrados en el proceso que interesa a la investigación. En nuestro caso, por ejemplo, la hipertensión. De hecho, es probable que de varios cientos de miles de CpGs, solo una cantidad relativamente pequeña tenga un impacto biológico real en el proceso. El proceso subyacente, en principio, que vincula la metilación del ADN con la hipertensión (u otras enfermedades) podría ser altamente no lineal. Por lo tanto, los modelos lineales tradicionales podrían no ser el enfoque ideal para modelar este tipo de proceso. Por lo tanto, en esta tesis hemos utilizado un enfoque combinatorio combinado con técnicas de aprendizaje automático para la selección de CpGs y la tarea de clasificación.

También hay que tener en cuenta que los niveles de metilación del ADN de un paciente cambiarán de forma natural a lo largo de su ciclo vital. Esto está relacionado con el proceso normal de envejecimiento y es diferente de la metilación aberrante observada en múltiples enfermedades (particularmente en diferentes tipos de cáncer).

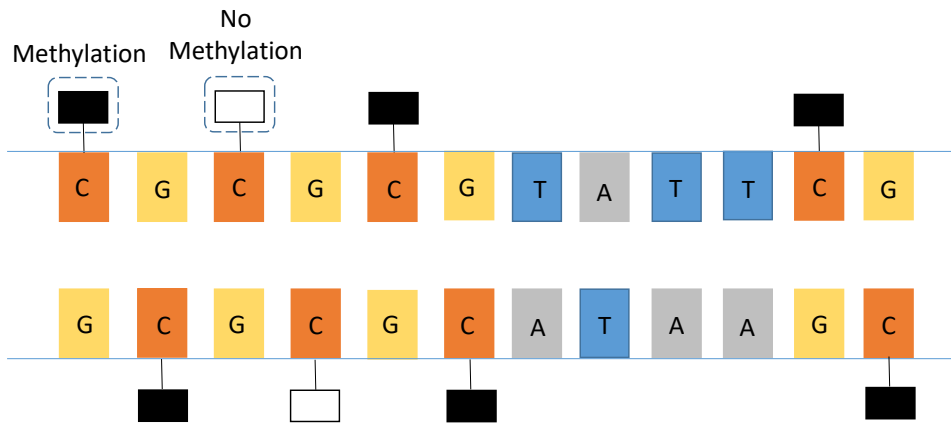


Figura 3.1: Metilación del ADN

3.1.2 Modificación de histonas

La modificación de histonas es otro proceso epigenético importante. Existen varios tipos de procesos de modificación de histonas que incluyen:

- Fosforilación
- Acetilación
- Metilación

Las histonas son proteínas con carga positiva. Esta carga positiva les permite interactuar con el ADN cargado negativamente. Como se muestra en la figura 3.2, esto permite que el ADN se empaquete firmemente alrededor de la histona. Este empaquetamiento de ADN juega un papel importante en muchos procesos. Más precisamente, una histona es un

3.1. INTRODUCCIÓN

octámero con dos pares de H3, H4, H2A y H2B. El nucleosoma está formado por 147 pb de ADN enredado alrededor de la histona [Peterson and Laniel, 2004].

La modificación de histonas es claramente un proceso complejo. La modificación de histonas altera el nivel en el que se empaqueta el ADN y, por lo tanto, juega un papel importante en muchos procesos. La modificación de histonas es un proceso reversible. La célula requiere que este proceso funcione correctamente para expresar en cada etapa los genes necesarios para que la célula funcione correctamente y para suprimir las enfermedades que no son necesarias o incluso dañinas para la célula en ese momento específico.

Existe una amplia literatura sobre el tema de la modificación de histonas. Karlic et al. [Karlić et al., 2010] concluyeron que los niveles de modificación de histonas son predictivos de la expresión génica. Zhang et al. [Zhang et al., 2021] mencionaron que la modificación de histonas y la metilación del ADN son algunas de las formas más importantes de control epigenético.

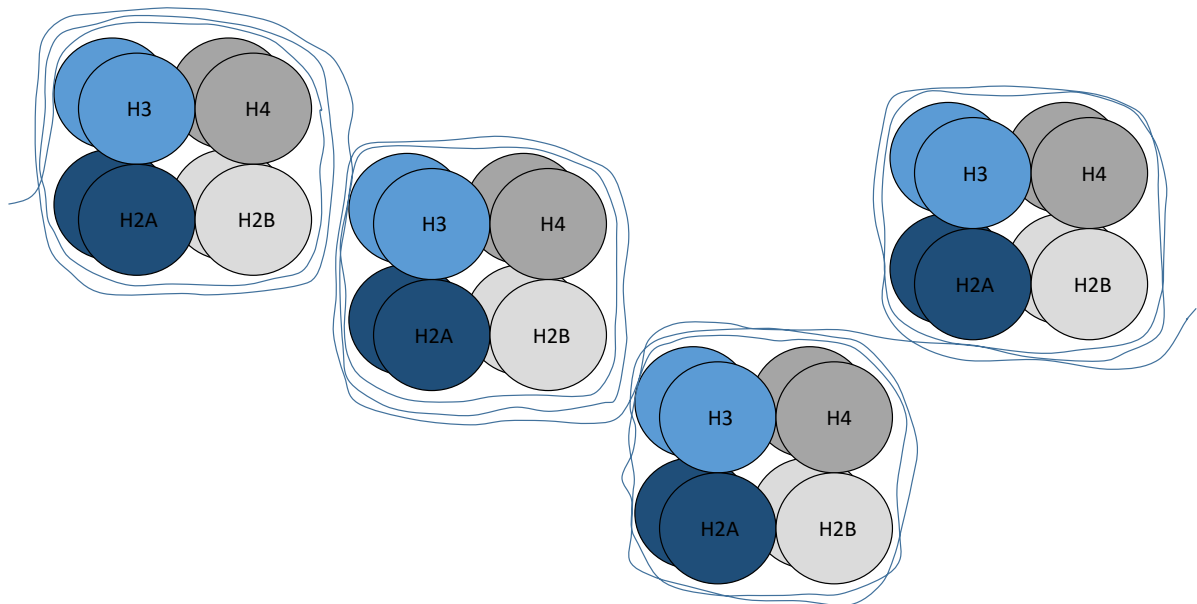


Figura 3.2: Modificación de histonas

Es importante mencionar que diferentes procesos epigenéticos, como la metilación del ADN y la modificación de histonas, pueden tener resultados opuestos en un gen específico,

es decir, la metilación del ADN podría estar ayudando a expresar un gen, mientras que la modificación de histonas ayuda a suprimir esa expresión o viceversa.

3.1.3 Base de datos

En los últimos años ha habido un aumento bastante rápido en la cantidad de datos públicos sobre la metilación del ADN. Por lo tanto, ha habido un aumento en la demanda de repositorios de datos de alta calidad. Una de las bases de datos más grandes en este sentido es la base de datos GEO (<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/geo/>). En esta conocida base de datos, los investigadores pueden depositar sus datos, poniéndolos a disposición del público. Esta base de datos contiene no solo datos de metilación del ADN, sino muchos otros tipos de datos genéticos, como datos de expresión génica. Cuando se accedió, en el 15 de mayo de 2023, la base de datos contenía 4.348 conjuntos de datos, 199.812 series, 25.030 plataformas y 5.764.352 muestras. El repositorio de datos acepta datos basados en matrices y secuencias. El tipo de análisis realizado en esta tesis no sería posible sin repositorios públicos de datos como la base de datos GEO, donde el investigador puede hacer públicos sus resultados experimentales. Una captura de pantalla de la página principal de esta base de datos se puede ver en la figura 3.3. En esta figura se pueden ver algunas de las principales funciones disponibles en esta base de datos, así como la función de consulta (búsqueda). Como se mencionó anteriormente, la carga de datos requiere un inicio de sesión.

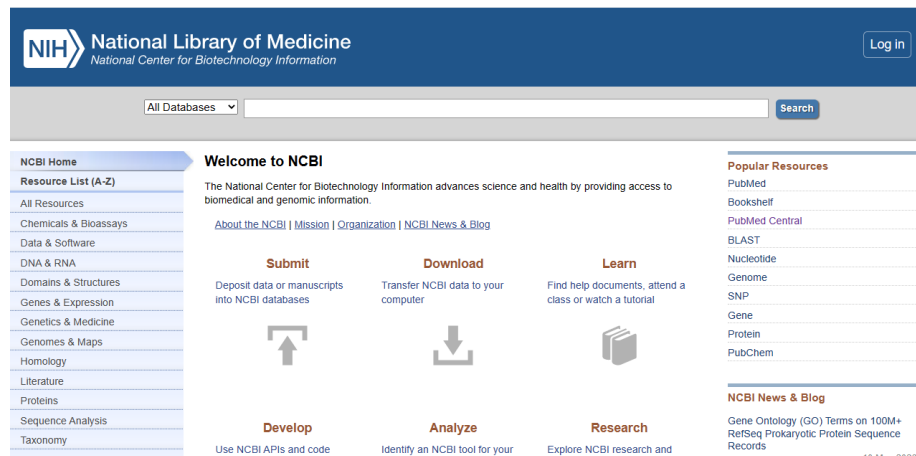


Figura 3.3: Base de datos GEO

Un conjunto de datos específico (GSE193795) se muestra en la figura 3.4. Estos datos se puede encontrar introduciendo su código de acceso en GEO. Los datos se pueden descargar en diferentes formatos como se muestra en la figura 3.5.

The image shows the 'Accession Display' page for GSE193795. At the top, there are navigation links for 'HOME', 'SEARCH', and 'SITE MAP'. Below that, there are links for 'GEO Publications', 'FAQ', 'MIAME', and 'Email GEO'. The main content area has a search bar with 'Scope: Self', 'Format: HTML', 'Amount: Quick', and 'GEO accession: GSE193795'. Below the search bar, there is a table with the following information:

Series GSE193795		Query DataSets for GSE193795
Status	Public on Jan 30, 2022	
Title	DNA methylation analysis of hypertensive, pre-hypertensive and healthy control samples	
Organism	Homo sapiens	
Experiment type	Methylation profiling by genome tiling array	
Summary	Genome wide DNA methylation profiling of hypertensive, pre-hypertensive, and healthy control samples. The Illumina Infinium 450k Human DNA methylation Beadchip was used to obtain DNA methylation profiles. Samples included 44 hypertensive samples, 44 pre-hypertensive samples, and 44 healthy controls.	
Overall design	Bisulphite converted DNA from the 132 samples were hybridised to the Illumina Infinium 450k Human Methylation Beadchip	
Contributor(s)	Bai C, Su M, Zhang Y, Lin Y, Chen J, Li H	
Citation(s)	Bai C, Su M, Zhang Y, Lin Y et al. Oviductal Glycoprotein 1 Promotes Hypertension by Inducing Vascular Remodeling Through an Interaction With MYH9. <i>Circulation</i> 2022 Nov;146(18):1367-1382. PMID: 36172862	
Submission date	Jan 17, 2022	
Last update date	Oct 25, 2022	
Contact name	Congxia Bai	
E-mail(s)	xijing_fmmu_jy@yeah.net	

Figura 3.4: Ejemplo: base de datos GEO.

3.1. INTRODUCCIÓN

Summary Genome wide DNA methylation profiling of hypertensive, pre-hypertensive, and healthy control samples. The Illumina Infinium 450k Human DNA methylation Beadchip was used to obtain DNA methylation profiles. Samples included 44 hypertensive samples, 44 pre-hypertensive samples, and 44 healthy controls.

Overall design Bisulphite converted DNA from the 132 samples were hybridised to the Illumina Infinium 450k Human Methylation Beadchip

Contributor(s) [Bai C](#), [Su M](#), [Zhang Y](#), [Lin Y](#), [Chen J](#), [Li H](#)

Citation(s) Bai C, Su M, Zhang Y, Lin Y et al. Oviductal Glycoprotein 1 Promotes Hypertension by Inducing Vascular Remodeling Through an Interaction With MYH9. *Circulation* 2022 Nov;146(18):1367-1382. PMID: [36172862](#)

Submission date Jan 17, 2022
Last update date Oct 25, 2022
Contact name Congxia Bai
E-mail(s) xijing_fmму_jy@yeah.net
Phone 18801288985
Organization name xijing hospital
Department Clinical Laboratory Medicine
Street address 127 Changle West Rd
City Xi'an
State/province Shanxi
ZIP/Postal code 710032
Country China

Platforms (1) [GPL13534](#) Illumina HumanMethylation450 BeadChip (HumanMethylation450_15017482)

Samples (132) [GSM5821155](#) genomic DNA from hypertensive patient 1
[More...](#) [GSM5821156](#) genomic DNA from hypertensive patient 2
[GSM5821157](#) genomic DNA from hypertensive patient 3

Relations

BioProject [PRJNA798007](#)

Analyze with GEO2R

Download family	Format
SOFT formatted family file(s)	SOFT ?
MINiML formatted family file(s)	MINiML ?
Series Matrix File(s)	TXT ?

Supplementary file	Size	Download	File type/resource
GSE193795_RAW.tar	1.2 Gb	(http)(custom)	TAR (of IDAT)

Raw data provided as supplementary file

Processed data included within Sample table

En la figura 3.6 se puede ver una muestra de un paciente determinado en la que algunos de los CpG son visibles. Como se mencionó anteriormente, los datos se expresan en términos porcentuales, con un 1 que representa el 100 % de metilación. Los datos se truncan en este ejemplo después de que se muestran aproximadamente 19 filas (CpGs), figura 3.6.

Department Clinical Laboratory Medicine
 Street address 127 Changle West Rd
 City Xi'an
 State/province Shanxi
 ZIP/Postal code 710032
 Country China

Platform ID GPL13534
 Series (1) GSE193795 DNA methylation analysis of hypertensive, pre-hypertensive and healthy control samples

Data table header descriptions

ID_REF
 VALUE Average Beta
 Detection Pval

ID_REF	VALUE	Detection Pval
cg00000029	0.542616297	0
cg00000108	0.948500181	0
cg00000109	0.870510397	0
cg00000165	0.247729408	0
cg00000236	0.768757443	0
cg00000289	0.672220776	0
cg00000292	0.8854728	0
cg00000321	0.375274177	0
cg00000363	0.485203633	0
cg00000622	0.018184463	0
cg00000658	0.86705866	0
cg00000714	0.209510195	0
cg00000721	0.90510579	0
cg00000734	0.074570536	0
cg00000769	0.044239924	0
cg00000807	0.840563441	0
cg00000884	0.820768836	0
cg00000905	0.100925717	0
cg00000924	0.655025327	0

Total number of rows: 223945
 Table truncated, full table size 5445 Kbytes.
[View full table...](#)

Supplementary file	Size	Download	File type/resource
GSM5821155_6929718038_R02C01_Grn.idat.gz	4.1 Mb	(ftp) (http)	IDAT
GSM5821155_6929718038_R02C01_Red.idat.gz	4.1 Mb	(ftp) (http)	IDAT

Figura 3.6: Ejemplo de datos de metilación de una paciente

Capítulo 4

Técnicas de inteligencia artificial

4.1 Introducción

Las técnicas de inteligencia artificial son un conjunto cada vez más importante de técnicas que, entre sus funciones principales, permiten a los investigadores modelar procesos complejos [Almeida, 2002, Uhrig, 1995] sin tener necesariamente una comprensión detallada del proceso subyacente. Esto es al mismo tiempo una ventaja y una desventaja [Tu, 1996, White, 1989]. Por un lado, permite un modelado complejo que de otro modo no podría ser factible con las técnicas de modelado tradicionales. Por otro lado, puede ser difícil interpretar el modelo generado.

Las técnicas de inteligencia artificial suelen requerir un número relativamente grande de datos para crear el modelo. En este sentido, el campo de la genética es ideal, dada la gran cantidad de datos genéticos generados por los equipos experimentales y la necesidad de procesar adecuadamente esa información. Por ejemplo, si un equipo de investigación realiza un ensayo de metilación del ADN con 500 individuos utilizando una máquina Illumina de segunda generación (450.000 CpGs), el número total de datos a analizar serían $500 \cdot 450,000 = 225,000,000$.

Otro factor a tener en cuenta es que, dada la gran cantidad de datos disponibles, existe el riesgo de que el modelo encuentre relaciones espurias entre los datos que no se corresponden con las verdaderas interacciones biológicas. Hay algunas formas de reducir este tipo de riesgo, como reducir la dimensionalidad de los datos (filtrado) y dividir los datos en conjuntos de datos de entrenamiento y prueba. La suposición subyacente es que si el modelo encuentra una correlación falsa en el conjunto de datos de entrenamiento, la precisión del modelo al usar el conjunto de datos de testeo, que no se ha utilizado durante el proceso de entrenamiento, será baja, lo que indica que el modelo no es adecuado.

Los algoritmos existentes se pueden dividir de muchas maneras diferentes. Una clasificación habitual es dividirlos en dos categorías [Cunningham et al., 2008]:

- Aprendizaje supervisado [Caruana and Niculescu-Mizil, 2006, Hastie et al., 2009, Liu and Liu, 2011]
- Aprendizaje no supervisado [Barlow, 1989, Dayan et al., 1999, Dike et al., 2018]

4.2 Aprendizaje supervisado

La principal diferencia conceptual entre estos dos tipos de técnicas es que en el primer caso (aprendizaje supervisado) se asume que algunos de los resultados son conocidos (ver figura 4.1). Esto es más fácil de explicar con un ejemplo de algoritmo de clasificación [Castelli et al., 2018, Nasteski, 2017, Saravanan and Sujatha, 2018]. Supongamos que queremos distinguir entre las personas que tienen hipertensión y las personas que no tienen hipertensión de acuerdo con ciertas características. Para simplificar, en este ejemplo no utilizaremos datos genéticos, sino factores como el peso, la edad y el sexo. Supongamos también que estamos analizando a 100 individuos y que realmente sabemos si tienen hipertensión o no. Esto se comprobó en un entorno clínico. Con estos supuestos, es posible dividir a los pacientes en dos grupos (conjuntos de datos de entrenamiento y testeo) con aproximadamente el 80 % de los casos en el conjunto de datos de entrenamiento y el resto en el conjunto de datos de testeo [Mitchell, 1997, Sietsma and Dow, 1991, Wang et al., 2019, Charalambous, 1992]. El modelo se crea utilizando como entrada los factores anteriormente mencionados (peso, edad y sexo) y como salida una etiqueta que identifica si el paciente es un individuo sano o un paciente con hipertensión [0, 1]. El modelo se entrena con el conjunto de datos de entrenamiento. A continuación, una vez completado el entrenamiento, el modelo se prueba con el conjunto de datos de testeo. Esto se hace utilizando las entradas del conjunto de datos de testeo (estos datos aún no se habían utilizado), obteniendo algunas estimaciones para la clasificación y comparándolas con la clasificación real. Si el modelo es preciso usando el conjunto de datos de testeo, podría indicar que dimos un modelo razonable [de Jesús Rubio, 2020, Slowik and Bialko, 2008, Nawi et al., 2013].

Una de las ventajas de este tipo de modelo es que puede incorporar información de clasificación real que está disponible para el investigador. Una de las técnicas de aprendizaje supervisado más utilizadas es la Red Neuronal Artificial (ANN) [Krogh, 2008, Jain et al., 1996, Gupta et al., 2013]. La RNA es un conjunto de técnicas que tratan de imitar la forma en que funciona el cerebro humano. El componente básico de una RNA es una neurona

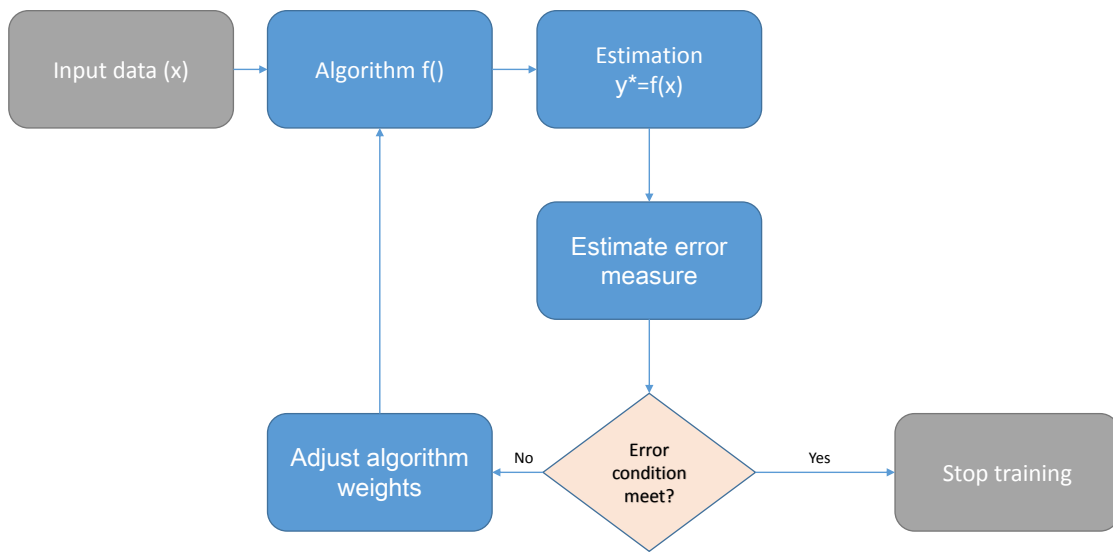


Figura 4.1: Diagrama de flujo de aprendizaje supervisado

artificial [Maind et al., 2014, Lin, 2017] que no es más que una función matemática que genera una salida dada una entrada. Hay muchos tipos diferentes de funciones que se pueden utilizar. El uso de una función apropiada es importante para lograr resultados de pronóstico razonables. Algunas funciones de uso frecuente son purelin, que básicamente devuelve como salida la misma entrada ($f(x) = x$). Este tipo de función se muestra en la figura 4.2.

Es útil tener una función cuya salida $f(x)$ esté dentro de un rango limitado, por ejemplo $[0, 1]$. Esto se puede lograr mediante una función de tipo logsig como se muestra en la figura 4.3

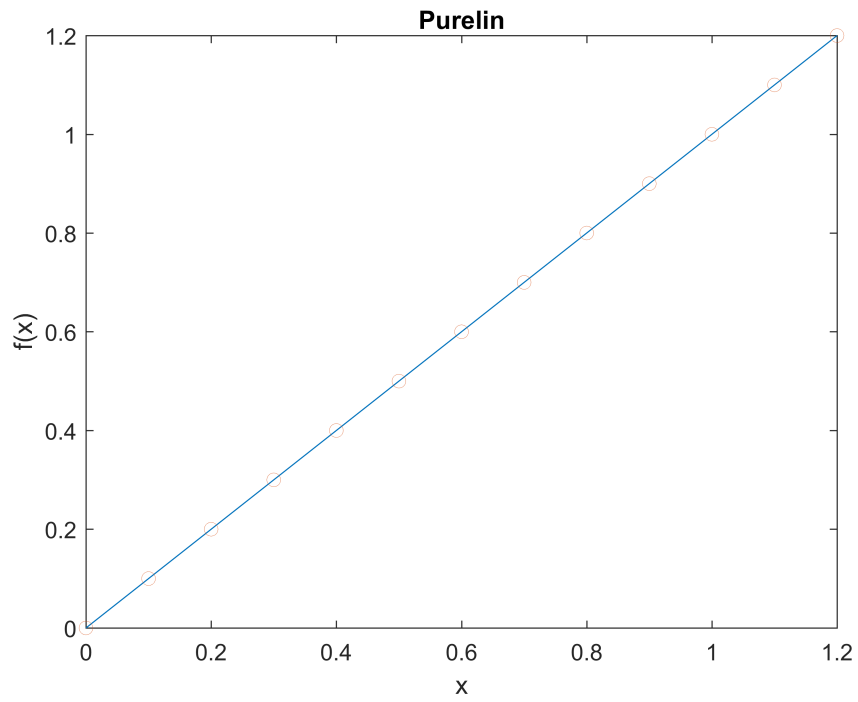


Figura 4.2: Función purelin

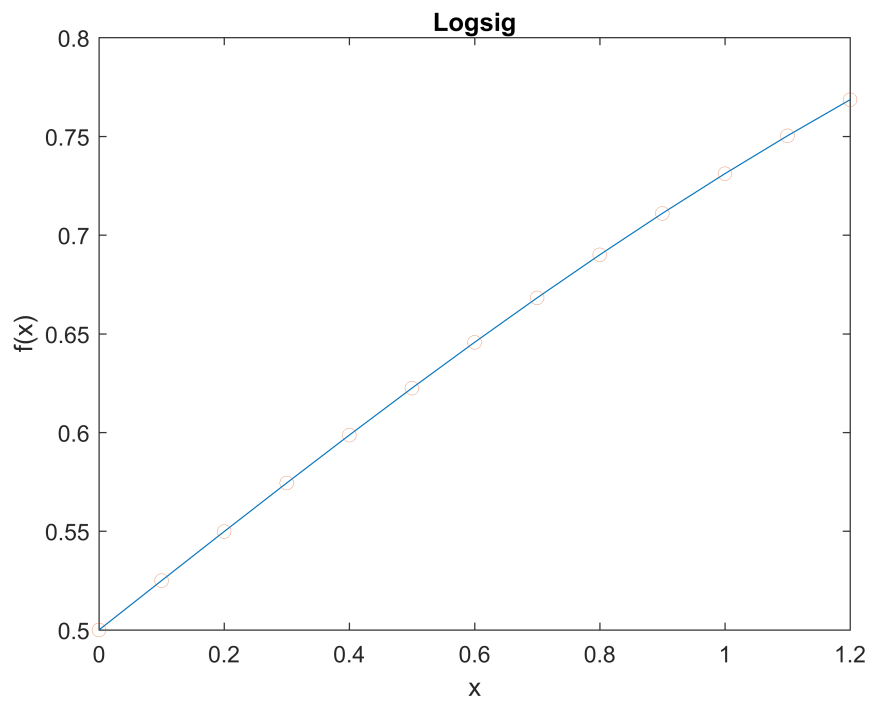


Figura 4.3: Función logsig

Es más fácil ver la diferencia cuando se expande el rango de las entradas, como se muestra en la figura 4.4. En esta figura se puede apreciar que la salida $f(x)$ en el rango $[0, 1]$ independientemente del valor de la entrada [Sahin and Koyuncu, 2012].

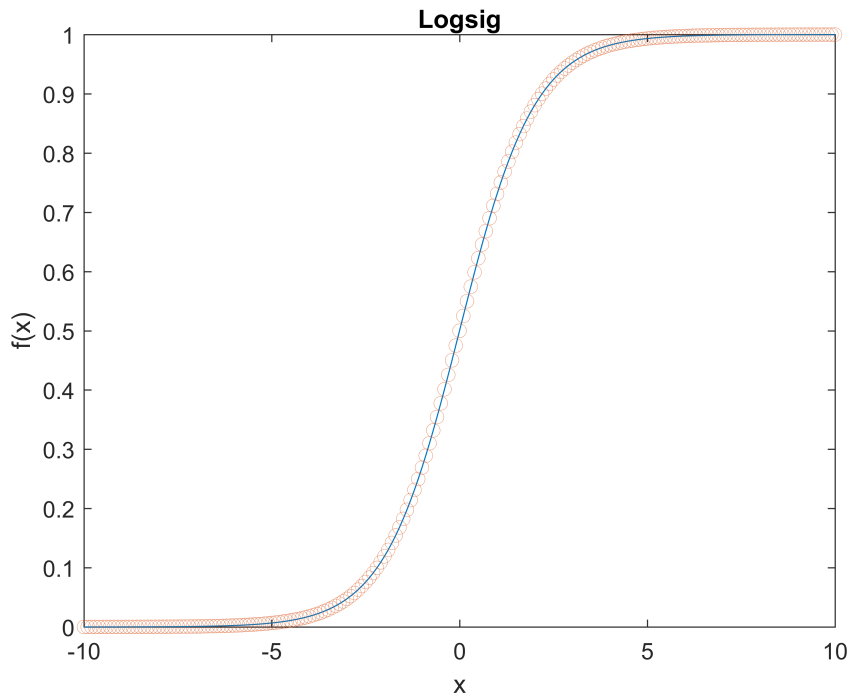


Figura 4.4: Función logsig (valores de entrada expandidos)

Hay muchas variaciones posibles. Por ejemplo, el investigador podría considerar que un mejor rango de salida es $[-1, 1]$. En este caso, una función mejor sería una función tansig [Tufaner et al., 2017] como se muestra en la figura 4.5. Además, en lugar de una función suave como en los ejemplos anteriores, podría ser más conveniente tener una función discreta que genere solo dos salidas. Esto se puede hacer con una función de tipo hardlim [Amar and Ibrahim, 2012] como se muestra en la figura 4.6.

Una red neuronal artificial [Marini, 2009, Chen et al., 2019, Braspenning et al., 1995] está compuesta típicamente por muchas neuronas artificiales. Cada neurona artificial tiene un peso asociado, que es un componente muy importante. Si el peso es pequeño, la salida de esa neurona será pequeña y, por lo tanto, la neurona, todos los demás iguales, tendrá poco impacto en la salida. Otra parte importante de una red neuronal artificial es el algoritmo de entrenamiento [Da Silva et al., 2017, Huang, 2009]. El algoritmo de

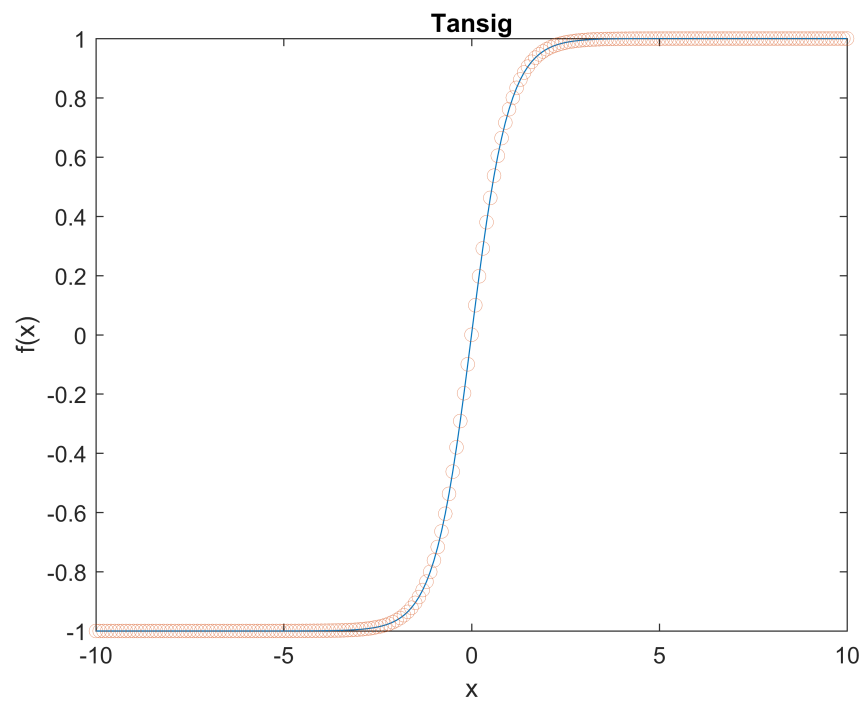


Figura 4.5: Función tansig

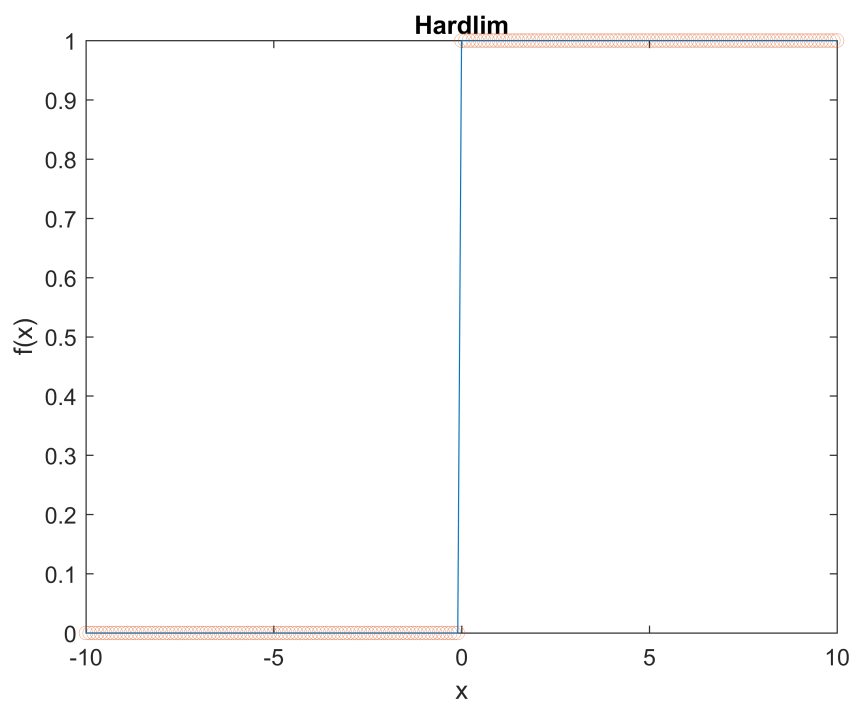


Figura 4.6: Función hardlim

entrenamiento modifica, de forma iterativa, los pesos de las neuronas. El objetivo de este proceso iterativo es generar un pronóstico de clasificación \hat{y} lo más cercano posible a la clasificación real y .

El resultado de este tipo de tarea de clasificación de aprendizaje supervisado suele representarse con una matriz de confusión, como se ve en la figura 4.7 [Beauxis-Aussalet and Hardman, 2014, Heydarian et al., 2022, Susmaga, 2004]. Una matriz de confusión es una herramienta visual útil para resumir rápidamente las previsiones del modelo en comparación con los datos reales.

Por ejemplo, en la figura 4.7 la precisión del conjunto de datos de entrenamiento, que se muestra en el cuadrado azul de la matriz superior izquierda, es del 74,7%. La precisión del conjunto de datos de testeo, que suele ser una indicación importante de la bondad del modelo, se muestra en el cuadrado azul de la matriz inferior izquierda. En este caso, la precisión es del 79,4%. Esto es solo un ejemplo, por lo general, la precisión del conjunto de datos de testeo es menor que la precisión del conjunto de datos de entrenamiento. En la matriz inferior derecha se pueden ver los resultados combinados (incluyendo entrenamiento, validación y testeo).

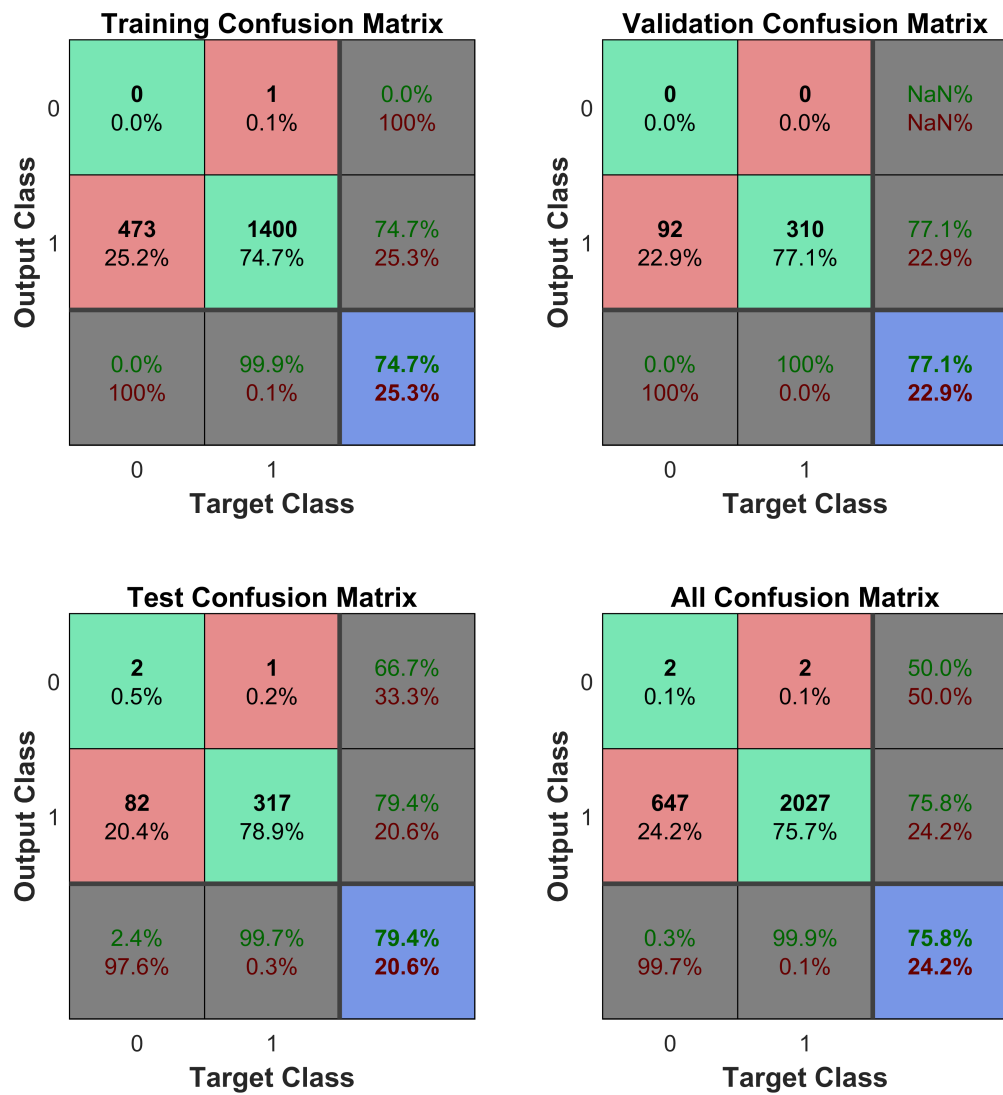


Figura 4.7: Ejemplo de matriz de confusión

4.3 Aprendizaje no supervisado

El aprendizaje no supervisado es un enfoque diferente en el que no se asume que el investigador tiene el valor del objetivo de salida. Por ejemplo, en un problema de clasificación [Saritas and Yasar, 2019, Bala and Kumar, 2017, Baptista et al., 2013] que hemos descrito en la sección anterior, asumimos que podríamos usar los datos de clasificación reales, utilizando el conjunto de datos de entrenamiento, durante la fase de entrenamiento. En el aprendizaje no supervisado no tenemos esa información. Sin embargo, es posible utilizar la técnica, por ejemplo, para agrupar los datos e identificar si hay clústeres. Por ejemplo, los datos podrían agruparse en varios grupos de acuerdo con algunas métricas de similitud de los datos de entrada (sin conocer una clasificación real de los datos). Esto se hace de forma rutinaria en el análisis de agrupamiento. Ejemplos de resultados típicos de un análisis de conglomerados [Kassambara, 2017, Alonso-Betanzos and Bolón-Canedo, 2018, Behura, 2021] se muestran en las figuras 4.8 y 4.9. Una desventaja de este tipo de abordaje es que la información potencial que tenemos sobre los pacientes (en nuestro caso si tienen hipertensión o no) no se incluye en el modelado.

Uno de los objetivos de esta tesis es determinar si el paciente tiene hipertensión utilizando información genética, lo cual es una tarea de clasificación. Teniendo en cuenta este objetivo, hemos utilizado el aprendizaje supervisado, incluyendo la clasificación real obtenida experimentalmente, en lugar del aprendizaje no supervisado.

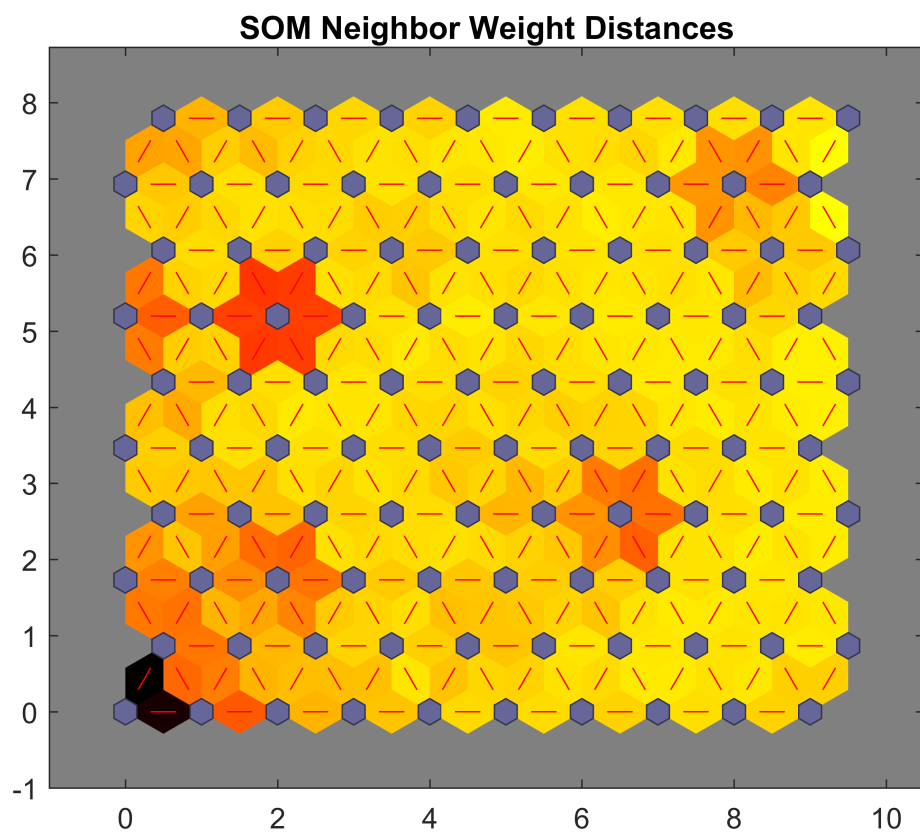


Figura 4.8: Cluster (distancias)

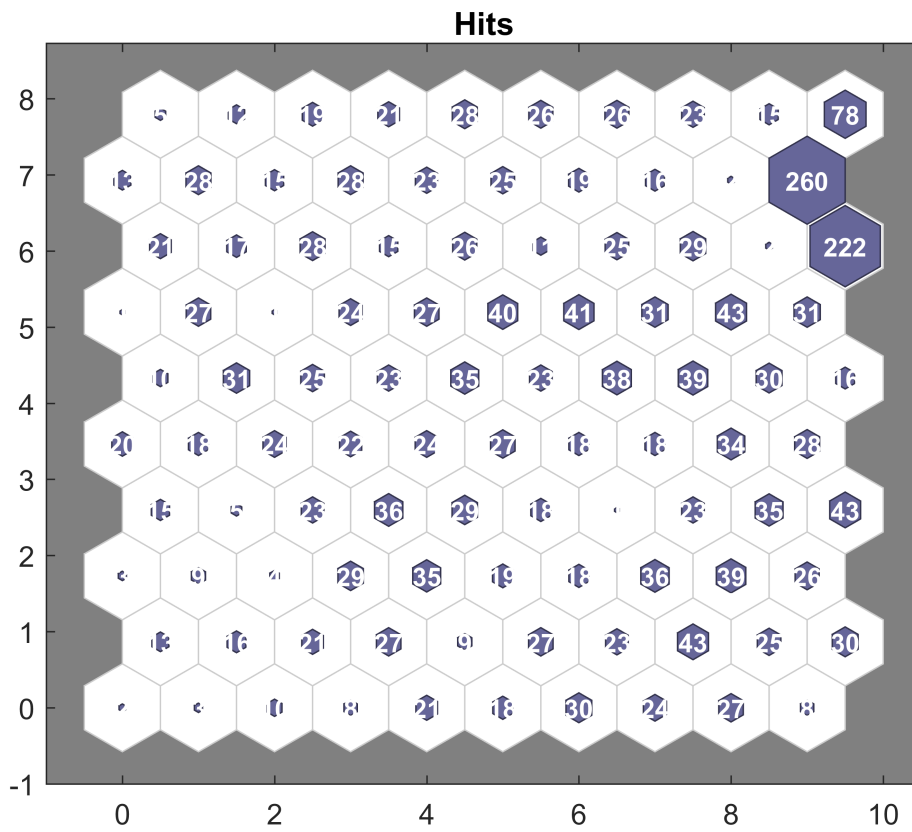


Figura 4.9: Cluster (hits)

Capítulo 5

Identificación de la hipertensión mediante la metilación del ADN

Este capítulo está parcialmente extraído de la siguiente publicación:

- Alfonso Perez, G.; Delgado Martinez, V. Epigenetic signatures in hypertension. *Journal of Personalized Medicine* 2023, 13(5), 787. Factor de impacto 3.508, Impact Factor de impacto (5-años): 4.005. JCR: Q2. Medicine, General & Internal.

La hipertensión es un factor de riesgo importante que puede conducir a enfermedades cardiovasculares y de otro tipo [Chaudhary, 2022, Sowers et al., 2001]. Esto se sabe desde hace décadas. Es causada por una combinación de factores genéticos y ambientales [Staessen et al., 2003]. Si bien existe una gran cantidad de literatura que analiza la hipertensión, el proceso subyacente exacto que conduce a la hipertensión sigue sin comprenderse bien, tal vez debido a la compleja combinación de factores genéticos y ambientales que la causan antes mencionada. Algunos autores como Messerli et. Al [Messerli et al., 2007] han estimado que la probabilidad de que un individuo desarrolle hipertensión en un país industrializado durante su vida es de aproximadamente el 90 %, por lo que es una ocurrencia extremadamente común y un importante contribuyente a la mortalidad. La hipertensión también ha sido identificada por muchos autores como un factor de riesgo

importante para COVID-19 [Chen et al., 2022, Addo et al., 2007, Zhao et al., 2022a] y para el deterioro cognitivo [Canavan and O'Donnell, 2022, Reitz et al., 2007]. Como se muestra en Angeli et al. [Angeli et al., 2022], parece haber un proceso complejo que vincula la COVID-19 y la hipertensión. El aumento del riesgo de mortalidad de los pacientes hipertensos también está bien documentado [Zhao et al., 2022b, Puddu et al., 2023, Cardoso and Salles, 2022, Hibino et al., 2022]. Se estima que la hipertensión durante el embarazo da lugar a complicaciones en el 5% al 7% de los casos con una morbilidad materna y fetal sustancial [Lindheimer et al., 2008]. Si bien existen algunas pautas de tratamiento bien definidas, algunos autores como Ott y Schmieder han mencionado que siguen existiendo opiniones discordantes en algunos aspectos del tratamiento. Instituciones como la Sociedad Japonesa de Hipertensión, la Sociedad Británica de Hipertensión y la Organización Mundial de la Salud (OMS) tienen sus propias directrices.

La hipertensión puede ser causada por múltiples factores [Kannel, 1989, Cuffee et al., 2014] de los cuales la obesidad se encuentra entre uno de los más comunes [Shams et al., 2022, Ali et al., 2022, Di Cairano et al., 2013]. Existe una amplia literatura, véase por ejemplo Caminiti et al. [Caminiti et al., 2021], que menciona el ejercicio físico como un componente de los posibles tratamientos. Dado el papel central de la dieta en la hipertensión y los cambios en la nutrición y los estilos de vida, es probable que la hipertensión sea un problema de salud importante en las próximas décadas.

La hipertensión puede ser causada por múltiples factores [Kannel, 1989, Cuffee et al., 2014] de los cuales la obesidad se encuentra entre uno de los más comunes [Shams et al., 2022, Ali et al., 2022, Di Cairano et al., 2013]. Existe una amplia literatura, véase por ejemplo Caminiti et al. [Caminiti et al., 2021], que menciona el ejercicio físico como un componente de los posibles tratamientos. Dado el papel central de la dieta en la hipertensión y los cambios en la nutrición y los estilos de vida, es probable que la hipertensión sea un problema de salud importante en las próximas décadas.

Existen cambios epigenéticos asociados con la hipertensión, pero este es un proceso que aún no se comprende bien. Hay algunos artículos interesantes, como Stoll et al. [Stoll et al., 2018] y Wang et al. [Wang et al., 2015], encontrando vínculos epigenéticos entre la hipertensión y la metilación del ADN y otros cambios epigenéticos como la modificación de histonas. Wang et al. [Wang et al., 2015] destacó la importancia de subestimar la metilación del ADN para comprender el mecanismo involucrado en la hipertensión.

Dasinger et al. [Dasinger et al., 2020] encontraron una relación entre los niveles de metilación y la hipertensión sensible a la sal. En un trabajo relacionado, Millis mencionó que se sabe que la metilación del ADN puede limitar el desarrollo de nefronas y, por lo tanto, desempeñar un papel en la hipertensión asociada con las dietas altas en sal. Demura et al. [Islam, 2017] fueron un paso más allá y concluyeron que existe una relación causal entre la metilación del ADN y el desarrollo de hipertensión. La metilación del ADN puede regular la expresión de genes y, por lo tanto, estar relacionada con múltiples tipos distintos de enfermedades. Fan et al. [Fan et al., 2015] mencionaron que existe una asociación entre la metilación aberrante del gen GCK y la hipertensión esencial. Otros genes como ACE II, IFN- γ , AGTR 1, ADD1, SCNN1B y TLR2 han sido identificados en la literatura [Holmes Jr et al., 2019] como desempeñando un papel en la hipertensión. Es probable que múltiples genes, que potencialmente interactúan de manera compleja, tengan un impacto potencial en la hipertensión. Existen algunos análisis farmacoepigénéticos, como el realizado por Nuotio et al. [Nuotio et al., 2022] que analizan la capacidad de respuesta de cuatro clases de fármacos antihipertensivos utilizando datos de metilación del ADN. Se trata de un área de investigación prometedora en medicina personalizada dadas las diferentes respuestas a los fármacos antihipertensivos por parte de diferentes pacientes. En un interesante artículo, Hishikawa et al. [Hishikawa et al., 2020] analizaron los patrones de metilación del ADN en pacientes con enfermedad renal crónica. Según los autores, actualmente las principales causas de enfermedad renal crónica son la hipertensión y la diabetes y lograron reafirmar firmas de metilación potencialmente utilizables como predictor de pronóstico.

El análisis de la metilación del ADN en el contexto de la hipertensión arterial ha recibido menos atención que otras enfermedades, en particular el cáncer, con autores como Han et. Al [Han et al., 2016] mencionando que el estudio de la metilación del ADN, en el contexto de la hipertensión, aún está en pañales. La metilación del ADN es un cambio epigenético que consiste en la adición de un grupo metilo a una citosina [Moore et al., 2013] y se analizan típicamente en el contexto de CpG (una citosina seguida de una guanina en la misma hebra). Este es un proceso natural asociado con el proceso de envejecimiento [Richardson, 2003, Jones et al., 2015, Bell et al., 2019]. Como se mencionó anteriormente, la metilación anormal del ADN se ha asociado con varias enfermedades, como diferentes tipos de cáncer [Das and Singal, 2004, Kulis and Esteller, 2010, Ehrlich, 2005], esquizofrenia [Goud Alladi et al., 2018, Grayson and Guidotti, 2013, Wockner et al., 2014], Huntington [Alfonso Perez and Caballero Villarraso, 2022], así como sepsis [Binnie et al., 2020] entre otras enfermedades. Nguyen et. Al [Nguyen et al., 2022] utilizó técnicas de metilación del ADN y aprendizaje automático para detectar la presión arterial alta, obteniendo una precisión del 69%.

Uno de los supuestos subyacentes en este trabajo es que podrá existir una relación compleja entre los niveles de metilación del ADN en un paciente y la presencia de hipertensión. No hay indicios evidentes que sugieran que esta relación entre los niveles de metilación y la presencia de hipertensión siga un tipo de relación lineal y, por lo tanto, se utilizan modelos no lineales, como las redes neuronales artificiales, como herramienta de modelización. Una de las ventajas de este tipo de enfoque es que no requiere tener una comprensión detallada del proceso subyacente [Dumitru and Maria, 2013, Athanassopoulos and Curram, 1996], que en principio podría ser extremadamente complejo. En otras palabras, la fase de entrenamiento [Tran-Ngoc et al., 2019, Rabault et al., 2019, Wu et al., 2019b] del algoritmo trata de identificar estas relaciones sin necesidad de especificarlas a priori.

Dado que hay cientos de miles de CpG y que la relación entre los niveles de metilación y la presencia de hipertensión podría estar relacionada con una combinación de varias

CpG utilizando técnicas tradicionales (lineales) podría ser bastante difícil. Por lo tanto, en este tipo de modelo no lineal es importante seleccionar un número apropiado de variables de entrada, que en este caso es el número de CpGs seleccionadas como entradas. De lo contrario, si el número de variables de entrada es demasiado alto, es probable que haya algún sobreajuste [Bejani and Ghatee, 2021, Ying, 2019, Mutasa et al., 2020] en el modelo, lo que probablemente se traducirá en un pobre poder de generalización. Las técnicas de aprendizaje automático son técnicas bien conocidas y se han aplicado al estudio de las cardiopatías, véase por ejemplo Sivanandarajah et. al [Sivanandarajah et al., 2022] y Kusunose et. al [Kusunose et al., 2020].

El objetivo principal de este artículo es demostrar que existe un claro impacto epigenético, medido mediante metilación del ADN, en pacientes que padecen hipertensión y que dicha huella epigenética puede ser detectada utilizando técnicas de aprendizaje automático como las redes neuronales [Hopfield, 1988, Abraham et al., 2005, Mitchell, 1997]. Otro objetivo es demostrar que la huella de metilación del ADN de pacientes prehipertensos e hipertensos es distinguible y diferente de la de pacientes control (sanos) y que las herramientas de aprendizaje automático son adecuadas para llevar a cabo este tipo de análisis.

5.1 Materiales y métodos

Para cada individuo hay n niveles de metilación de CpG. Estos niveles de metilación oscilan entre 0 y 1. Esta información se puede representar como un vector columna (ecuación 5.1):

$$X^j = \begin{pmatrix} x_1^j \\ x_2^j \\ \vdots \\ x_n^j \end{pmatrix} \quad (5.1)$$

Donde el índice j se refiere al paciente j . También es conveniente crear un vector Y categorizando a los pacientes (ecuaciones 5.2 y 5.3):

$$Y = \{y^1, y^2, \dots, y^n\} \quad (5.2)$$

$$y^j = \{0, 1, 2\} \quad (5.3)$$

El término y^j solo puede tomar 3 valores, donde 0 denota un caso control, mientras que un valor de 1 o 2 denota un paciente hipertenso o prehipertenso. En la primera parte del análisis, el enfoque consiste en diferenciar las huellas epigenéticas de los individuos control (sanos) en comparación con los pacientes (que contienen en este caso tanto a los individuos hipertensos como a los prehipertensos). Por lo tanto, en este caso y^j se reduce a 5.4.

$$y^j = \{0, 1\} \quad (5.4)$$

Con 0 que indicando control y 1 que indica paciente. También es conveniente definir un vector fila (ecuación 5.5).

$$X_i = \{x_i^1, x_i^2, x_i^3, \dots, x_i^m\} \quad (5.5)$$

X_i es un vector que contiene la información de metilación para el mismo CpG para todos los individuos analizados. Por ejemplo, en esta notación x_i^2 es el nivel de metilación del número de CpGs i para el paciente número 2. Como se mencionó anteriormente, este valor de metilación es un número entre 0 y 1 con estos valores representando el 0% de metilación y 100% de metilación. Por definición, los datos de metilación no pueden tomar valores negativos o valores superiores a 1, lo que indicaría una metilación de más del 100%. Como comprobación de la calidad de los datos, es importante asegurarse de que todos los datos de metilación de CpGs se encuentran realmente dentro de este rango. De lo contrario, servía indicativo de algunos problemas experimentales o de recopilación de datos.

5.2 Datos

Los datos se obtuvieron de la base de datos GEO con número de acceso GSE 193795 (disponible públicamente) [Bai et al., 2022]. Hay 132 individuos, de los cuales 44 son individuos control (sanos), 44 son prehipertensos y 44 son hipertensos. Hay el mismo número de pacientes masculinos y femeninos en cada grupo. El rango de edad para todos los grupos fue de 50 a 65 años. En el grupo control, la presión arterial sistólica y diastólica fueron, respectivamente, menores o iguales a 120 mmHg y 80 mmHg. Los pacientes no presentaban enfermedad coronaria ni cardíaca y tenían lípidos sanguíneos normales (colesterol inferior a 5,18 mmol/L y triglicéridos inferiores a 1,70 mmol/L). El Índice de Masa Corporal (IMC) para el grupo control fue de $24,1 \pm 2,5$. En el grupo de hipertensión, la presión arterial sistólica y diastólica fueron respectivamente mayores o iguales a 160 mmHg y 110 mmHg o, (después de la medicación para la hipertensión) mayores o iguales a 140 mmHg y 90 mmHg respectivamente. El IMC para el grupo control fue de $27,3 \pm 3,2$. En el grupo de prehipertensión, la presión arterial sistólica y diastólica fue mayor o igual a 120 mmHg pero menor o igual a 139 mmHg o la presión arterial diastólica fue mayor de 80 mmHg pero menor o igual a 89 mmHg. Los pacientes del grupo de prehipertensión arterial no presentaban enfermedades cardiovasculares y un IMC de $25,3 \pm 3,3$. Los pacientes de los tres grupos (control, hipertensión y prehipertensión) cumplieron estos criterios durante un período de 2 años antes de su inclusión en el análisis [Bai et al., 2022]. Para cada individuo hay 223.945 niveles de metilación del ADN de CpG obtenidos de sangre periférica, utilizando el protocolo estándar de Illumina. Los niveles de metilación se expresan como un porcentaje, con un valor de 1 que indica 100% de metilación y un valor de 0 que indica que no hay metilación. La calidad de los datos se sometió a pruebas de calidad y se excluyó del análisis a los pacientes con más del 1% de los datos de metilación de CPGS que faltaban. No se llevó a cabo ninguna normalización adicional de los datos.

5.3 Filtrado preliminar

Los avances tecnológicos han facilitado la obtención de los niveles de metilación de un gran número de CpGs. Un primer paso intuitivo es obtener una estimación del nivel medio de metilación de un individuo. Esto se puede hacer estimando el nivel promedio de metilación en todos los CpGs. A efectos de comparabilidad, este enfoque debe realizarse utilizando los mismos CpGs. Recientes avances tecnológicos han aumentado sustancialmente el número de CpGs que pueden ser analizadas de forma rápida y fiable. La primera generación de máquinas era capaz de analizar unos pocos miles de CpGs. En la actualidad, algunas de las máquinas más utilizadas pueden analizar cientos de miles de CpGs, mientras que algunas de las máquinas más modernas se acercan al millón de CpGs por paciente. A efectos de comparabilidad, al realizar este tipo de análisis, es importante asegurarse de que el nivel medio de metilación del paciente se estima utilizando las mismas CpG por cada paciente.

Como filtrado preliminar se obtiene la correlación entre cada CpG (X_i) y el vector de clasificación (Y). A continuación, se seleccionan los CpG n_0 con la correlación más alta como entradas para el modelo y se descartan el resto de los CpG. Esto se hace con el fin de reducir las dimensiones de los datos. De esta manera hemos reducido los CpGs iniciales de n a n_0 con $n_0 < n$. Estos n_0 CpG son la entrada de una red neuronal artificial que luego se entrena para generar estimaciones de clasificación.

Un número excesivo de entradas en la red neuronal artificial podría traducirse en un sobreajuste y una generalización deficiente. En este tipo de situación, la red neuronal encuentra relaciones espurias en los datos de entrenamiento durante la fase de entrenamiento y se traduce en pronósticos de clasificación inexactos en el conjunto de datos de testeo. Este es un problema común en situaciones en las que el número de entradas es grande en comparación con el número de casos. En los conjuntos de datos de metilación más recientes, hay cientos de miles de CpG analizadas, mientras que el número de pacientes suele ser de cientos o (más inusualmente) de miles. El objetivo de la red neuronal es generar clasificaciones precisas en el conjunto de datos de testeo. La fase de entrenamiento

se lleva a cabo con el 75 % de los datos. El resto (25 %) se utilizará como datos de prueba. Los datos de testeo no se utilizan durante la fase de entrenamiento. Se lleva a cabo una validación cruzada de 10 veces en cada simulación. La precisión informada y otras métricas son los resultados de los datos de prueba. La bondad del ajuste de las estimaciones de clasificación se estima determinando la precisión y otras métricas (véanse las ecuaciones 5.7,5.8,5.9,5.10 y 5.11). Dada la inicialización aleatoria de los pesos en las redes neuronales, los resultados pueden variar de una simulación a otra. Por lo tanto, se realizan simulaciones $\beta = 100$ para cada configuración y se obtiene su matriz de confusión (cm) para cada una de estas simulaciones (ecuación 5.6).

$$cm = \begin{pmatrix} \alpha_1 & \alpha_2 \\ \alpha_3 & \alpha_4 \end{pmatrix} \quad (5.6)$$

A partir de esta matriz de confusión es fácil obtener las estimaciones de la bondad de las métricas de ajuste:

$$Exactitud = \frac{\alpha_1 + \alpha_4}{\alpha_1 + \alpha_2 + \alpha_3 + \alpha_4} \quad (5.7)$$

$$Sensibilidad = \frac{\alpha_1}{\alpha_1 + \alpha_3} \quad (5.8)$$

$$Especificidad = \frac{\alpha_4}{\alpha_2 + \alpha_4} \quad (5.9)$$

$$VPP = \frac{\alpha_1}{\alpha_1 + \alpha_2} \quad (5.10)$$

$$VPN = \frac{\alpha_4}{\alpha_3 + \alpha_4} \quad (5.11)$$

5.3. FILTRADO PRELIMINAR

La estructura de la red neuronal artificial consiste en una capa oculta con 50 neuronas artificiales. Los cálculos se realizaron utilizando Matlab, R y Phyton.

5.4 Filtrado secundario

También es interesante analizar si es posible reducir aún más el número de CpGs manteniendo el acierto de las previsiones de clasificación. Esto se hizo utilizando tres métricas diferentes (ecuaciones 5.12, 5.13 y 5.14):

$$\text{Desviación estandar} = S_i = \sqrt{\frac{\sum_{j=1}^m x_i^j - \bar{x}}{m - 1}} \quad (5.12)$$

$$\text{Rango intercuartilico} = I_i = Q_{75} - Q_{25} \quad (5.13)$$

Donde Q_{75} y Q_{25} son los percentiles 75th y 25th.

$$\text{Rango} = R_i = \frac{\text{sup}(x_i^j) - \text{inf}(x_i^j)}{\text{sup}(x_i^j) + \text{inf}(x_i^j)} \quad (5.14)$$

Se selecciona el n_1 CpGs con los valores más altos para cada una de estas métricas (generando tres conjuntos de datos diferentes). Estos tres conjuntos de datos de CpG se utilizan como entradas para la red neuronal con cada configuración simulada $\beta = 100$ y la bondad promedio estimada.

5.5 Optimización

Se mostrará que para algunas aplicaciones, como la diferenciación entre pacientes hipertensos y prehipertensos, el enfoque mostrado en la sección anterior no genera buenos resultados. Por lo tanto, se sigue un enfoque de optimización. El objetivo de este enfoque es encontrar una combinación adecuada de CpGs, utilizados como entradas para un algoritmo de clasificación no lineal como una red neuronal, con el fin de generar buenos pronósticos de clasificación. A partir de todos los n_0 CpGs se estima la exactitud (ecuación 5.7). A continuación, se elimina un CpG (seleccionado al azar) y se vuelve a calcular la exactitud. Si la precisión mejora con respecto al paso anterior, se acepta esta nueva configuración. Si no es así, se acepta la configuración anterior. A continuación, el proceso se repite q veces hasta que se alcanza un nivel q_{max} o se alcanza una exactitud mínima (A_{min}). De esta manera, en cada iteración, el número de CpG disminuye o permanece sin cambios, pero el número no aumenta. El algoritmo está diseñado para tratar de reducir el riesgo de sobreajuste en el modelo. Esto es particularmente importante en este tipo de situaciones en las que el número de entradas es grande en comparación con el número de casos analizados. La reducción del número de entradas, en principio, podría ayudar a reducir el riesgo de encontrar relaciones espurias en los datos no respaldadas por el proceso biológico subyacente. Este riesgo se limita aún más al dividir los datos en diferentes subconjuntos de datos.

De manera similar a la sección anterior, el algoritmo se aplicó al conjunto de datos de entrenamiento, que contiene aproximadamente el 75 % de los datos, mientras que la bondad de las estimaciones de ajuste, como la precisión del modelo, se estimó con el conjunto de datos de testeo. El conjunto de datos de testeo no se utilizó durante la fase de entrenamiento. Este es el enfoque estándar que se sigue cuando se entrena una red neuronal artificial y se lleva a cabo para tratar de minimizar el riesgo de sobreajuste en el modelo.

5.6 Ajuste de parámetro en redes neuronales

En la sección anterior nos hemos enfocado en una optimización de los datos de entrada (CpGs) ya que estos están relacionados con genes. Este tipo de estudio estadístico permite de esta manera identificar genes que pudieran estar relacionados con la hipertensión. También es importante, para maximizar métricas como la exactitud, hacer un ajuste de los parámetros intrínsecos de la red neuronal artificial como, por ejemplo el número de neuronas artificiales. También se podría aumentar el número de capas, pero esto es menos común en problemas, como el analizado en cuestión, de clasificación binarias (distinguir entre dos tipos distintos de clases). En este tipo de problemas el objetivo es distinguir entre individuos de control (sanos) y pacientes con hipertensión. Hay que tener en cuenta que aumentar el número de neuronas incrementara el tiempo necesario para entrenar la red neuronal. También hay que tener en cuenta que al aumentar el número de neuronas se corre el riesgo de sobreajustar el modelo. Esto ocurre cuando tenemos un modelo que es demasiado complejo para los datos que estamos analizando que esta, en practica, encontrando relaciones espurias entre los datos. Esto puede resultar en que el modelo resultante genere estimaciones muy precisas con los datos de entrenamiento pero que las estimaciones tengan baja exactitud cuando se aplican a datos nuevos (datos de testeo) que no han sido usados durante la fase de entrenamiento.

Para realizar este análisis se han creado redes neuronales con un numero de neuronas (n) oscilando entre 100 y 1000. Para cada modelo con n neuronas se han realizado 100 simulaciones. Debido a la inicialización aleatoria de los pesos en las redes neuronales artificiales los resultados de estas 100 simulaciones, aun si están usando los mismos parámetros y datos de entrada y salida, generaran estimaciones ligeramente distintas. Este método se aplica tanto al modelo base como a los modelos usando filtros adicionales (usando los parámetros de desviación estándar, rango intercuartílico y rango) que intentan diferenciar entre individuos sanos e individuos con hipertensión. De la misma manera,

5.6. AJUSTE DE PARÁMETRO EN REDES NEURONALES

este ajuste también se llevó a cabo para el modelo diferenciando entre paciente con prehipertensión y pacientes hipertensos.

5.7 Otras técnicas

Ademas de redes neuronales hay muchas otras écnicas que se pueden utilizar para este tipo de problemas de clasificación. Por ejemplo, los árboles de decisión se usan con frecuencia en este tipo de aplicaciones. También es posible utilizar técnicas como la técnica de discriminante lineal o la técnica del discriminánte cuadrático que han mostrado ser efectivas en muchas aplicaciones. Una de las técnicas de uso más frecuente es la regresión logística. Otra técnica de uso frecuente es la técnica de los k-vecinos más cercanos, generalmente conocido por su acrónimo en inglés (KNN). Todas estas técnicas (y subvariantes) se pueden implementar en Matlab. La lista con la técnicas analizadas se puede ver en la tabla 5.1

Tabla 5.1: Listado de técnicas alterativas usadas en el modelado

Complex Tree
Medium Tree
Simple Tree
Linear Discriminant
Quadratic Discriminant
Logistic Regression
Fine KNN
Medium KNN
Coarse KNN
Cosine KNN
Cubic KNN
Weighted KNN

Capítulo 6

Resultados

6.1 Línea de base

El proceso de estimación de los niveles medios de metilación se llevó a cabo por separado para los pacientes control, prehipertensos e hipertensos. Los resultados se pueden ver en la figura 6.1. Como se puede apreciar en la figura, no hay grandes diferencias globales de metilación cuando se comparan estos tres grupos. Un enfoque directo de una técnica de aprendizaje automático como las redes neuronales para las tareas de clasificación de diferenciar entre pacientes control y pacientes hipertensos o prehipertensos, y por lo tanto identificar firmas epigenéticas, no genera resultados precisos. Lo más probable es que esto se deba a problemas de sobreajuste y a tener demasiado ruido en la señal de entrada (demasiados CpG para que el modelo identifique eficientemente los patrones apropiados). De ahí la necesidad de desarrollar técnicas que reduzcan las dimensiones de los datos, es decir, reduzcan el número de CpGs.

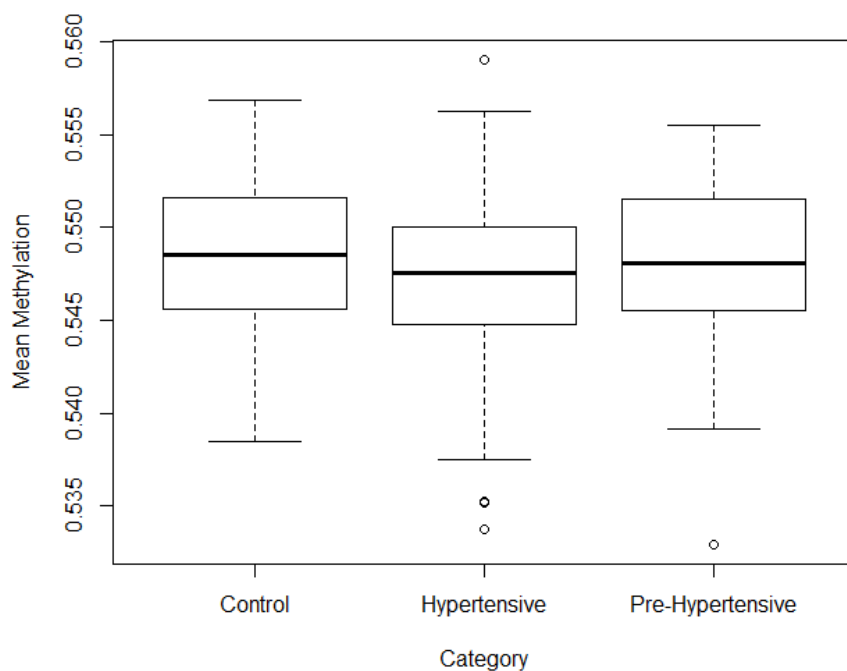


Figura 6.1: Metilación total media por categoría.

6.2 Filtrado

Un posible enfoque para superar los problemas mostrados en la subsección anterior es filtrar los CpG. Se realizó un filtrado preliminar obteniendo la correlación entre los niveles de metilación de cada CpGs y la variable de clasificación categórica ($Y = y_1, y_2, \dots, y_n$) con $y_i = 0, 1$ diferenciando entre control y pacientes. Se seleccionó el 1% superior de los CpG. Esto se puede considerarse como un caso base para el análisis, logrando resultados de clasificación con alta exactitud como se muestra en la figura 6.2. También es interesante analizar la posibilidad de una reducción sustancial de las dimensiones de los datos (reduciendo el número de CpGs utilizados). Esto se hizo, como se describe en la sección de materiales y métodos, mediante la estimación de las métricas: rango intercuartílico, rango y desviación estándar. De esta manera, se logró una reducción adicional del 99% en el número de CpG (seleccionando el 1% superior de CpG de acuerdo con estas métricas).

Los resultados se pueden ver en la figura 6.2. Filtrando aún más los datos con estas métricas, se muestra que para el conjunto de datos analizado los resultados son estadísticamente comparables (los valores numéricos se pueden ver en la tabla 6.1), con la métrica de desviación estándar generando los mejores resultados. La exactitud media para el modelo base fue del 86,3%. Otras métricas de ajuste se pueden encontrar en la tabla 6.2. El modelo que utilizó la desviación estándar como parámetro de filtrado logró una bondad de ajuste estadísticamente comparable al modelo base, con una exactitud media del 83,3%, utilizando solo 22 CpGs que se muestran en la tabla 6.3, en comparación con 2.239 en el modelo base. Las 2.239 CpG se muestran en el Apéndice C. El modelo con 2.239 (modelo base) se obtuvo filtrando los datos de metilación del ADN según la correlación con la clasificación. En este modelo se incluyó el 1% superior de los CpG con la correlación más alta (conjunto de datos de entrenamiento).

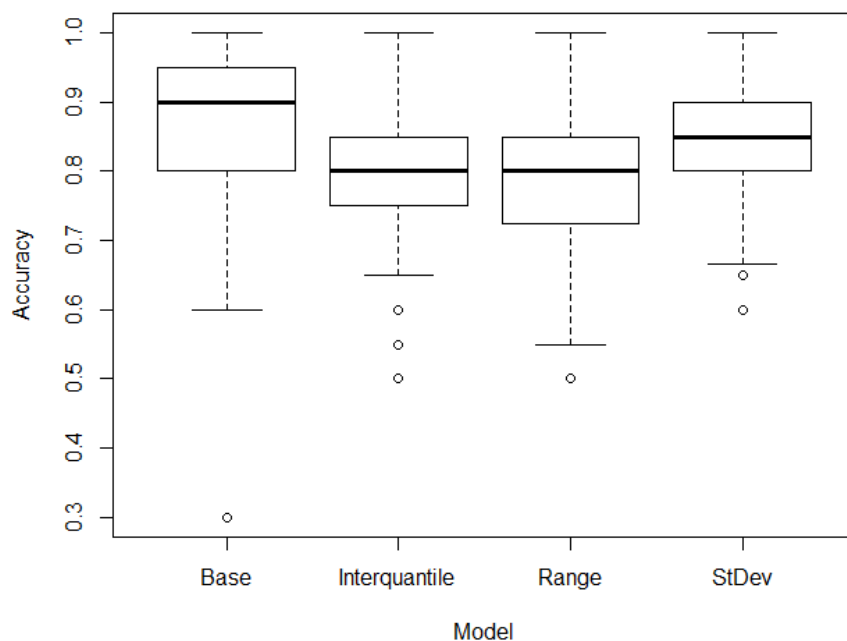


Figura 6.2: Exactitud (%) de los resultados de los modelos base y filtrado diferenciando control y pacientes (incluyendo tanto hipertensos como prehipertensos).

Tabla 6.1: Valores medios e intervalo de confianza para el caso base y los modelos presentados.

Modelo	Media	IC [95.0 %]
Modelo base	0.863	[0.837 0.889]
Modelo desviacion estandard	0.833	[0.816 0.849]
Modelo rango intercuartilico	0.800	[0.779 0.820]
Modelo rango	0.784	[0.764 0.804]

Tabla 6.2: Resultados para el modelo base

Modelo	Media
Exactitud	0.863
Sensibilidad	0.727
Especificidad	0.924
VPP	0.842
VPN	0.891

Tabla 6.3: Lista de 22 CpGs seleccionadas por el modelo (filtrado de desviación estándar)

CpGs	CpGs	CpGs	CpGs
cg11538389	cg05410283	cg08937729	cg09853822
cg07352586	cg03077492	cg08213351	cg09163702
cg05879380	cg00026803	cg056612821	cg11791670
cg04966851	cg00316875	cg07400328	cg05650719
cg03531512	cg07991241	cg11175310	
cg02993069	cg00010992	cg11186962	

También es importante diferenciar no solo entre control y paciente (con la categoría de paciente incluyendo tanto a pacientes hipertensos como prehipertensos) sino también entre individuos hipertensos y prehipertensos.

El modelo base generó resultados precisos, pero cuando se utilizó el filtrado por rango intercuartílico, rango o desviaciones estándar, la exactitud disminuyó de manera estadísticamente significativa. Un diagrama de caja de la exactitud de estos modelos diferenciando a los pacientes hipertensos y prehipertensos se puede ver en la figura 6.3. Un gráfico de densidad de la exactitud de los modelos se puede ver en la figura 6.4.

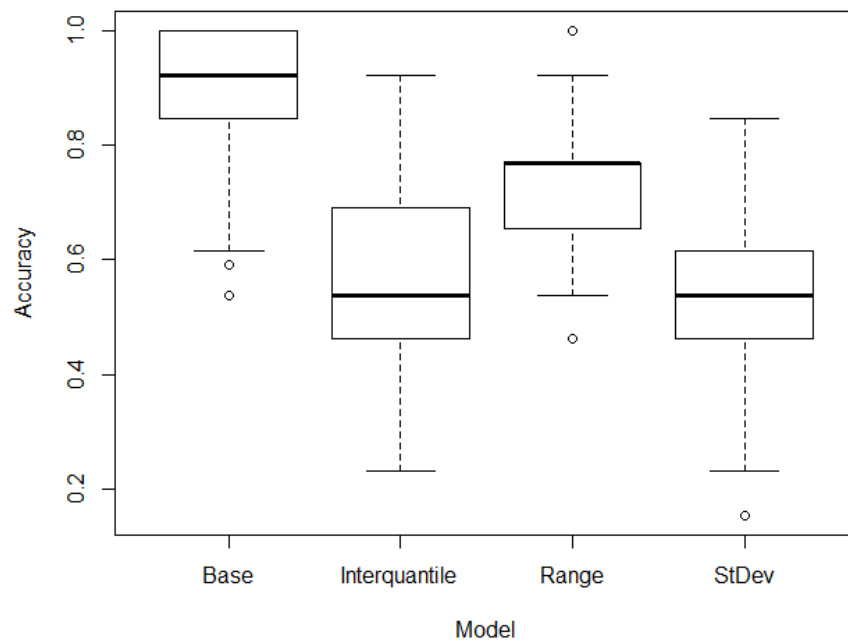


Figura 6.3: Exactitud (%) de los resultados de los modelos base y de filtrado diferenciando a los pacientes hipertensos y prehipertensos.

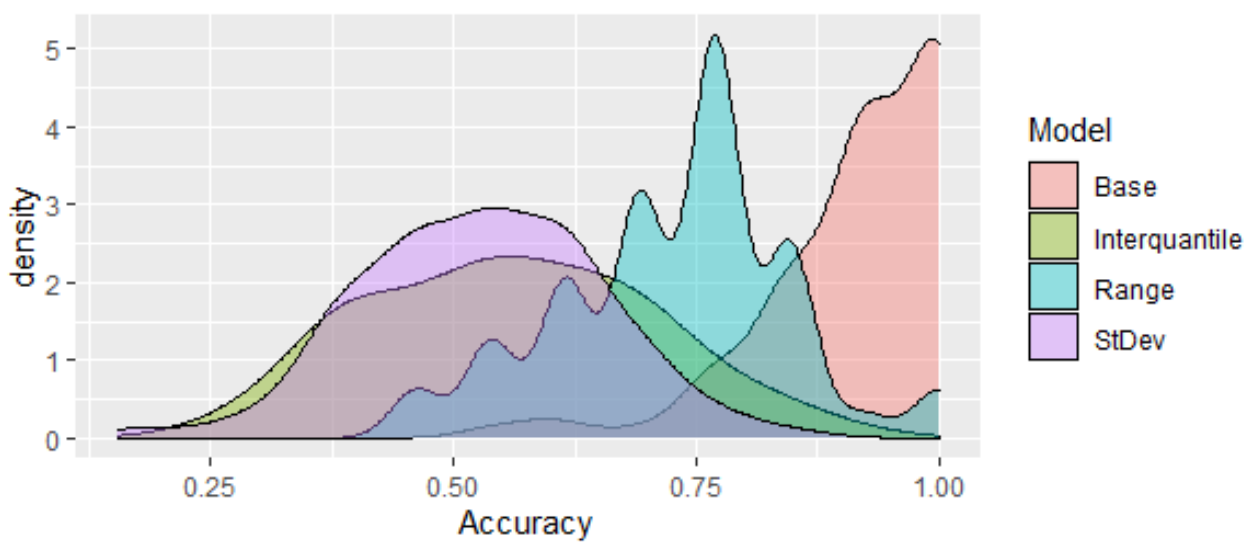


Figura 6.4: Gráficos de densidad de los modelos basados en métricas intercuartílicas, de rango y desviación estándar, así como del modelo base (exactitud %).

6.3 Optimización

A continuación, se utilizó un enfoque de optimización (como se describió en la sección de materiales y métodos) para tratar de generar un modelo con un número reducido de CpGs que siga generando resultados comparables. Este algoritmo de optimización fue capaz de reducir el número de CpGs a 1.120 al tiempo que obtenía una exactitud comparable a la del modelo base (ver figura 6.5). El gráfico de densidad de la exactitud del modelo de optimización y el modelo base se muestran en la figura 6.6. Se puede ver que los resultados son mejores que los obtenidos usando las métricas intercuartílicas, de rango y de desviación estándar (figura 6.4). El caso base, utilizando 2.239 CpGs, generó una exactitud media de aproximadamente el 91,9 %, mientras que el modelo que utilizó 1.120 CpGs obtuvo una exactitud media del 88,3 %. Es importante tratar de reducir el número de CpG como medida de mitigación para limitar la probabilidad de sobreajuste en el modelo y evitar detectar correlaciones espurias sin vínculo biológico. Otro factor importante a tener en cuenta a la hora de crear este tipo de modelos no lineales mediante técnicas de aprendizaje automático es no hacer que los modelos sean excesivamente complejos con, por ejemplo, un número excesivo de neuronas pudiendo dar lugar a un pobre poder de generalización ante nuevos datos.

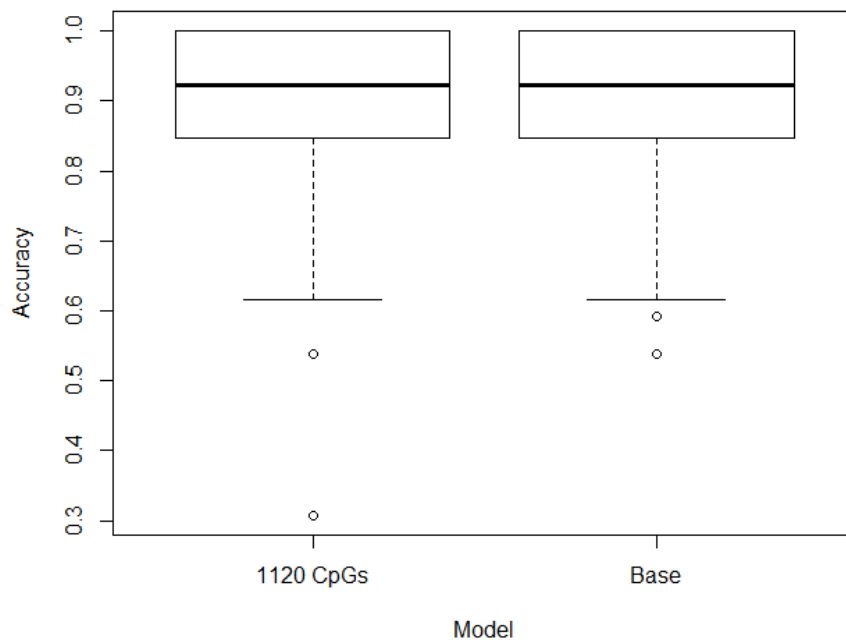


Figura 6.5: Exactitud (%) del algoritmo de optimización (1.120 CpGs) en comparación con el caso base.

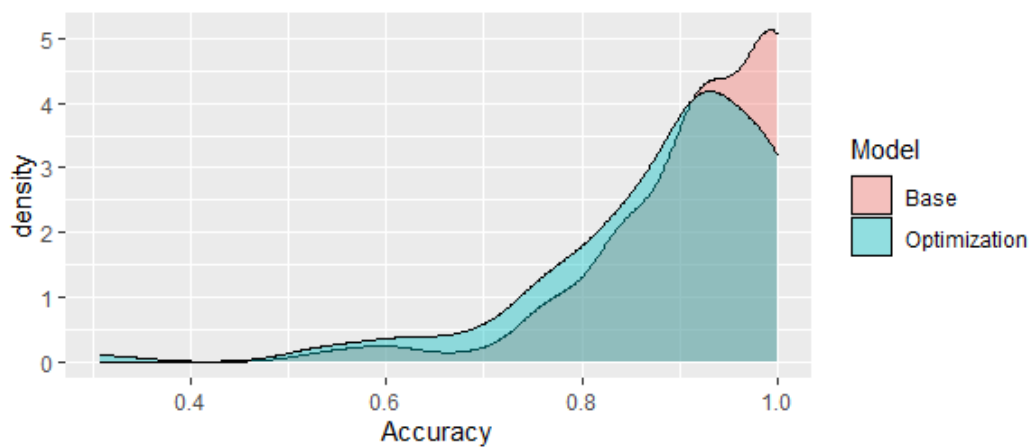


Figura 6.6: Gráficos de densidad de los modelos optimizados y base (exactitud %).

6.4 Análisis de los genes obtenidos

Usando los datos de metilación (CpG) obtenidos en la sección anterior se pueden obtener los genes codificadores de proteínas relacionados con estos CpG. Estos genes se muestran en la tabla 6.4. Estos genes están distribuidos en el genoma con tres de ellos en el cromosoma 6, dos en el cromosoma uno, otros dos en el cromosoma dos y un gen en los cromosomas 4,5,7,10 y 17. Estos genes están asociados con varios tipos distintos de pathways.

Estos resultados son consistentes con la hipótesis de que la predisposición genética a la hipertensión es determinada por mecanismos genéticos complejos involucrando a varios genes distintos. Es decir, posiblemente no se debe a la acción de un solo gen sino de múltiples genes.

Tabla 6.4: Genes obtenidos

Gen	Cromosoma	Posición
KIAA1919	6	111,580,551-111,592,370
MICAL1	6	109,765,265-109,787,171
C1orf113	1	36,771,994-36,786,948
CCL28	5	43,376,747-43,412,493
KCNJ9	1	160,051,360-160,060,353
TIGD2	4	90,033,968-90,036,050
ITGB1BP1	2	9,543,604-9,563,676
IWS1	2	128,193,783-128,284,462
MUTED	6	8,015,318-8,018,292
RSU1	10	16,632,610-16,859,527
PLD2	17	4,710,391-4,726,729
MAGI2	7	77,646,393-79,082,890

6.4.1 KIAA1919

El gen KIAA1919 (figura 6.7 y 6.8), también conocido como MFSD4B, se encuentra en el cromosoma 6 en la posición 111,580,551-111,592,370. Este gen está asociado con enfermedades como el Síndrome de Lynch 2 y carcinoma renal. El Síndrome de Lynch 2 es una enfermedad hereditaria que predispone al paciente a tener determinados tipos de cánceres como cáncer colorrectal. Autores como Stojanovic [Stojanovic et al., 2009] han mostrado que el carcinoma renal puede generar hipertensión. Otros autores como Gray [Gray and Harris, 2019] han mencionado la hipertensión como un factor de riesgo en carcinoma renales. Las vías que son más frecuentemente relacionadas con este gen son la vía de transporte de cationes/aniones inorgánicos y la vía aminoácidos/oligopéptidos. En la literatura se menciona que puede funcionar como un transportador de glucosa dependiente del sodio. Canales potenciales para la urea en la médula interna del riñón [GeneCards, 2023].

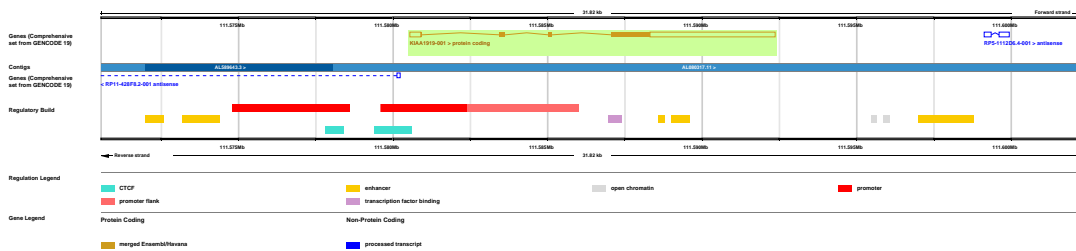


Figura 6.7: Gen KIAA1919 (ensembl)

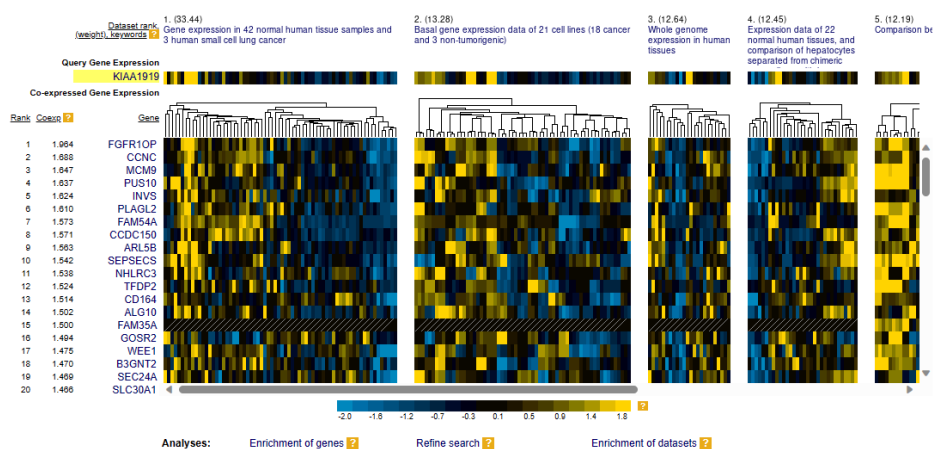


Figura 6.8: Gen KIAA1919 (SEEK)

6.4. ANÁLISIS DE LOS GENES OBTENIDOS

6.4.2 MICAL1

El gen MICAL1 (figura 6.9 y 6.10) se encuentra en el cromosoma 6 en la posición 109,765,265-109,787,171. Este gen ha sido asociado a enfermedades como el Síndrome de Bardet-Biedl 5 y enfermedades de inclusión de microvellosidades. Tiene el gen parálogo MICAL2.

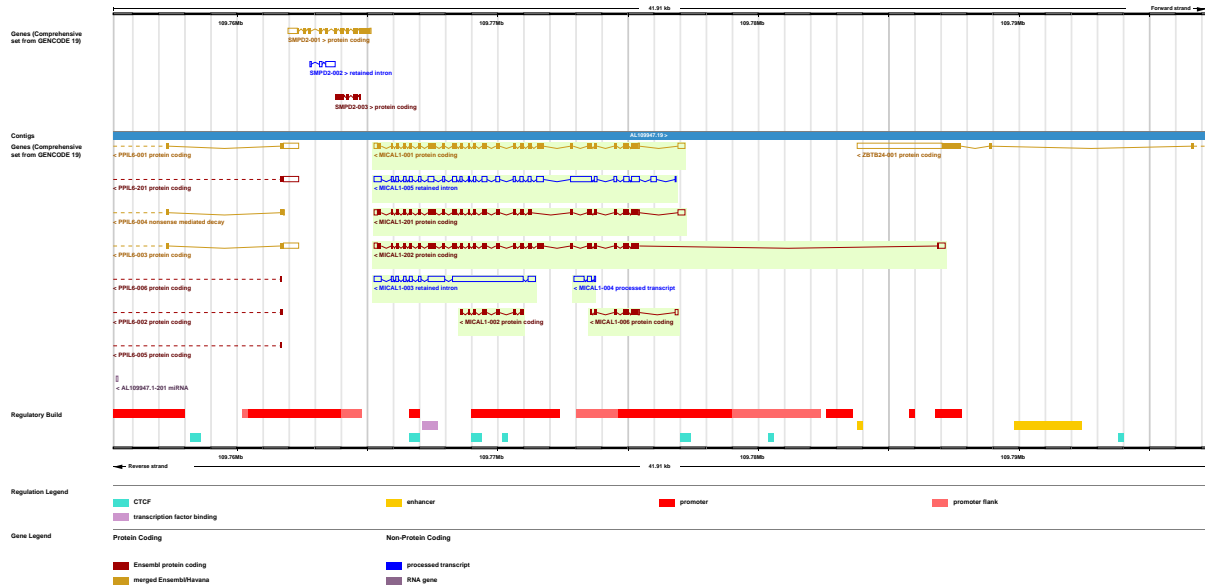


Figura 6.9: Gen MICAL1 (ensembl)

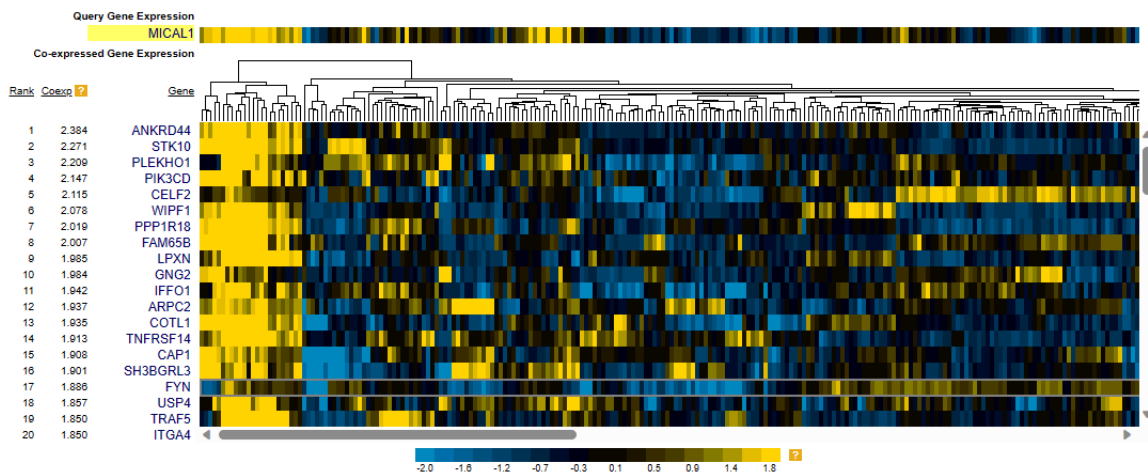


Figura 6.10: Gen MICAL1 (SEEK)

6.4.3 C1orf113

El gen C1orf113 (figura 6.11 y 6.12), también conocido como SH3D21, es un gen situado en el cromosoma 1 en la posición 36,771,994-36,786,948. Tiene el gen parálogo SH3KBP1.

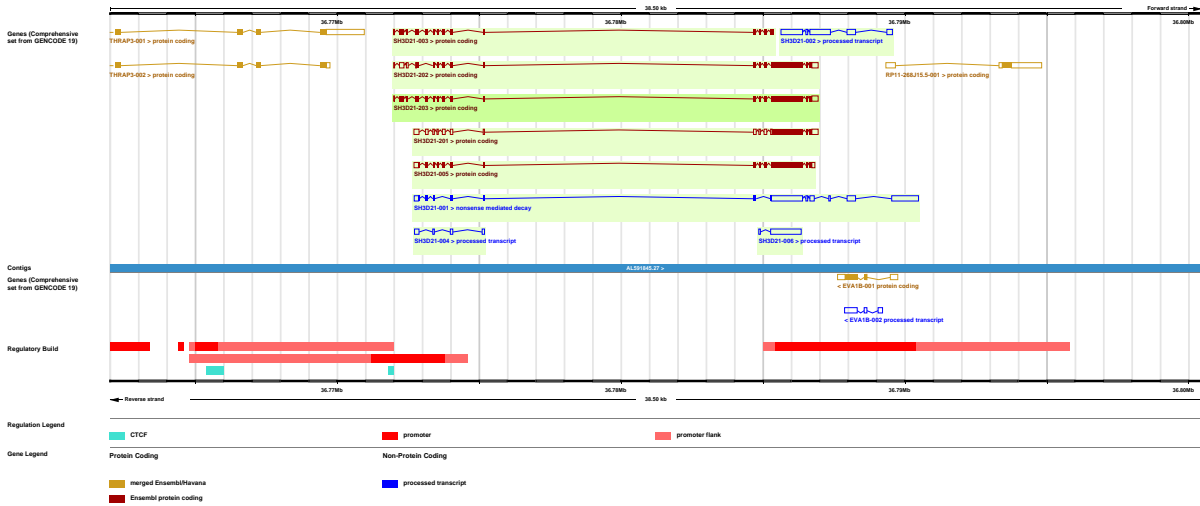


Figura 6.11: Gen C1orf113 (ensembl)

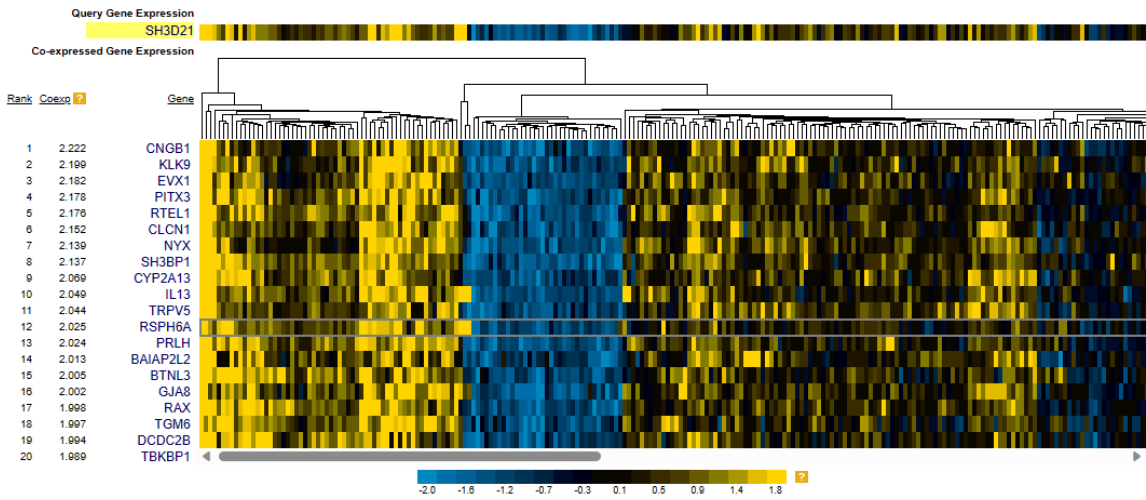


Figura 6.12: Gen C1orf113 (SEEK)

6.4. ANÁLISIS DE LOS GENES OBTENIDOS

6.4.4 CCL28

El gen CCL28 (figura 6.13 y 6.14) está situado en el cromosoma 5 en la posición 43,376,747-43,412,493. Este gen está asociado con pancreatitis (incluyendo pancreatitis hemorrágica aguda). El gen está asociado con la regulación de glucocorticoides y la vía TGF-beta.

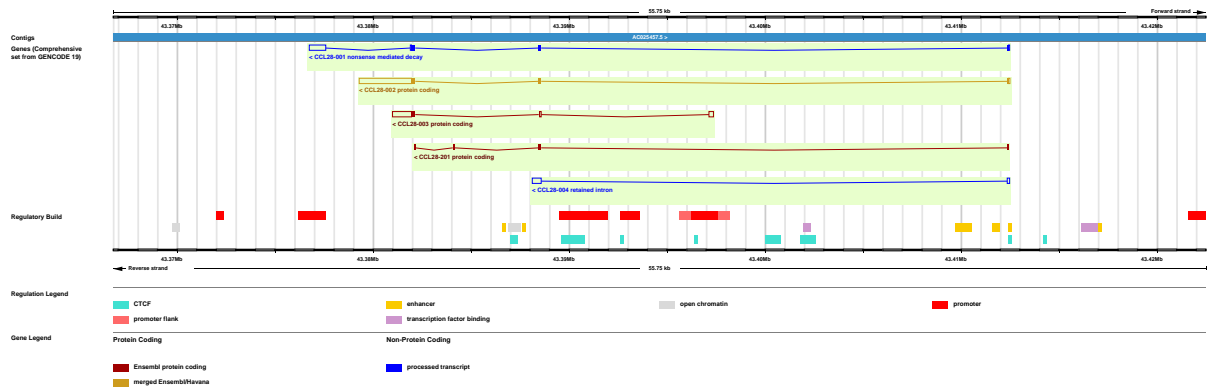


Figura 6.13: Gen CCL28 (ensembl)

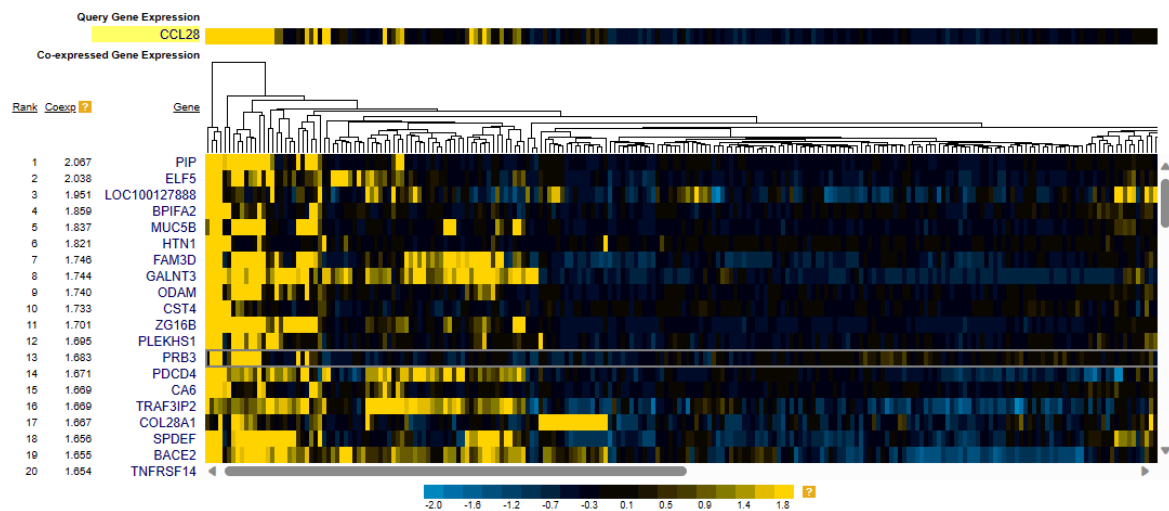


Figura 6.14: Gen CCL28 (SEEK)

6.4.5 KCNJ9

El gen KCNJ9 (figura 6.15 y 6.16) está situado en el cromosoma uno en la posición 160,051,360-160,060,353. Está asociado con sordera autosómica dominante 7 (DFNA7) y con la degeneración vitreoretiniana, tipo copo de nieve. Este gen está asociado con la vía de rectificación interna de canales K^+ .

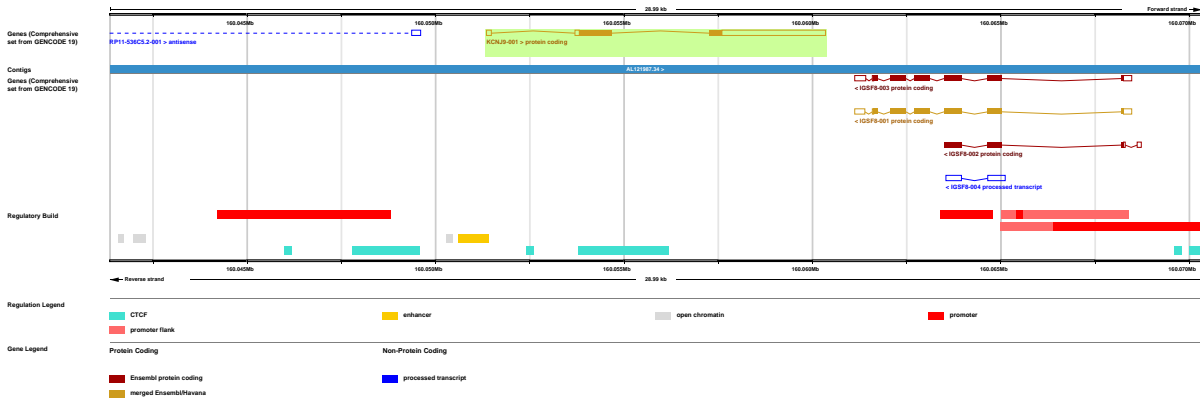


Figura 6.15: Gen KCNJ9 (ensembl)

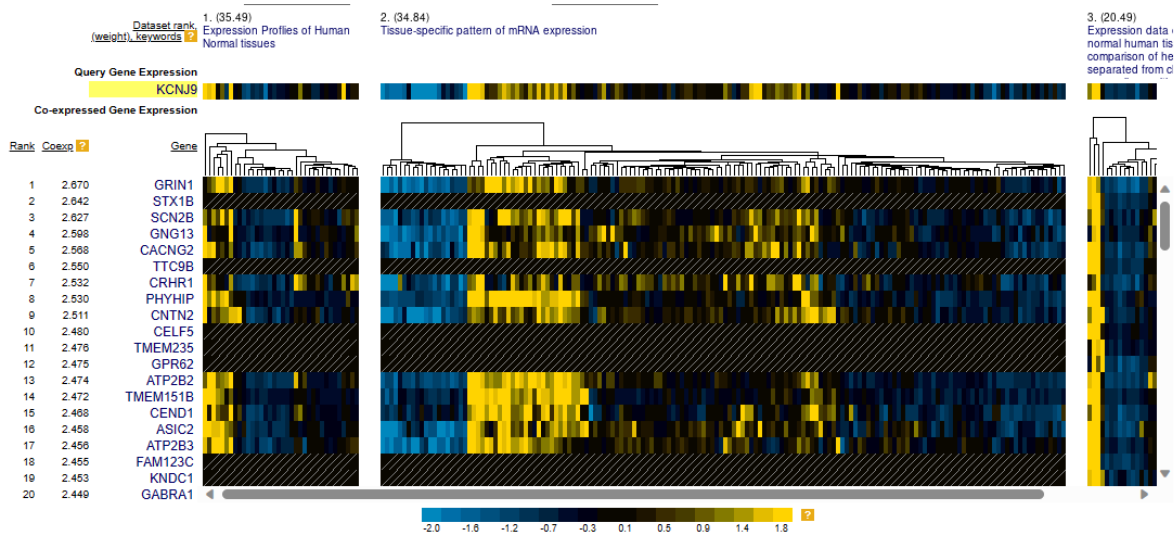


Figura 6.16: Gen KCNJ9 (SEEK)

6.4. ANÁLISIS DE LOS GENES OBTENIDOS

6.4.6 TIGD2

El gen TIGD2 (figura 6.17 y 6.18) está situado en el cromosoma 4 en la posición 90,033,968-90,036,050. No se conoce su función. Tiene el gen parálogo JRKL.

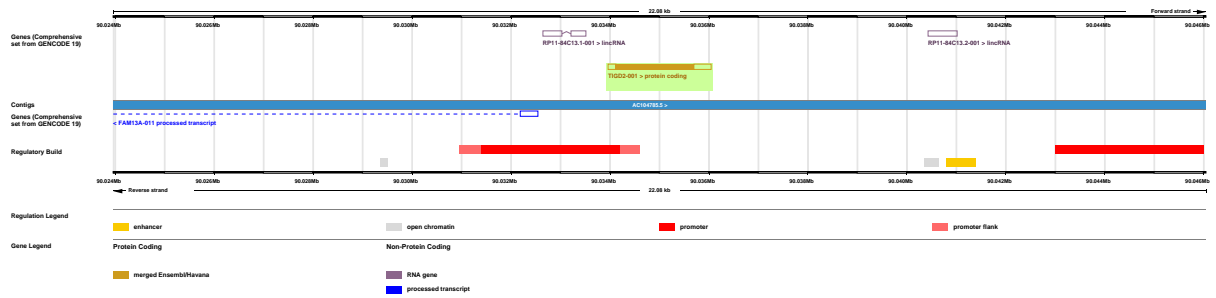


Figura 6.17: Gen TIGD2 (ensembl)

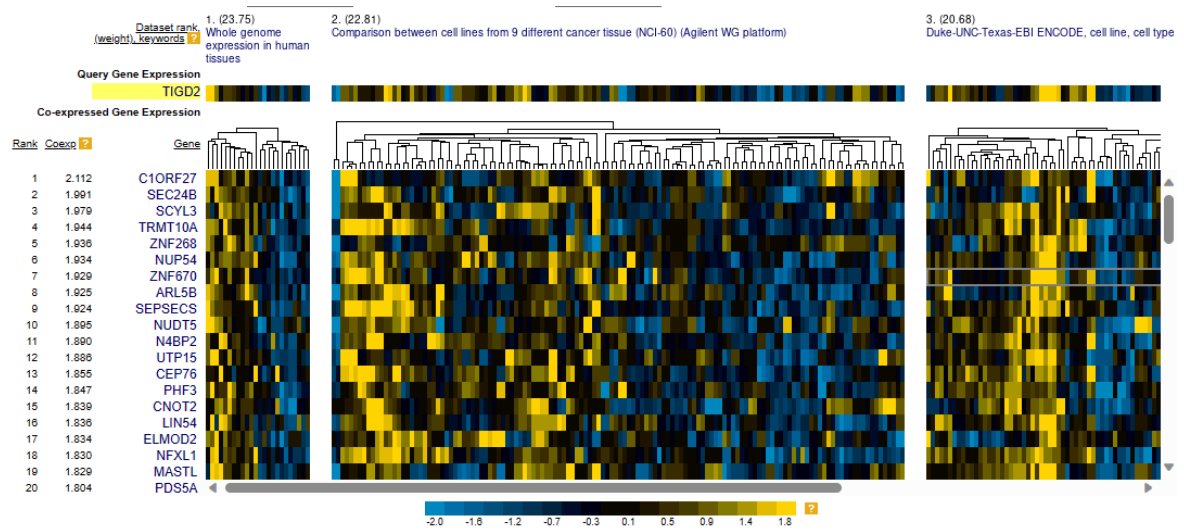


Figura 6.18: Gen TIGD2 (SEEK)

6.4.7 ITGB1BP1

El gen ITGB1BP1 (figura 6.19 y 6.20), también conocido como CPSF3, está situado en el cromosoma 2 en la posición 9,543,604-9,563,676. El gen está asociado con malformaciones cavernosas cerebrales. El gen está asociado con la vía MAPK-Erk

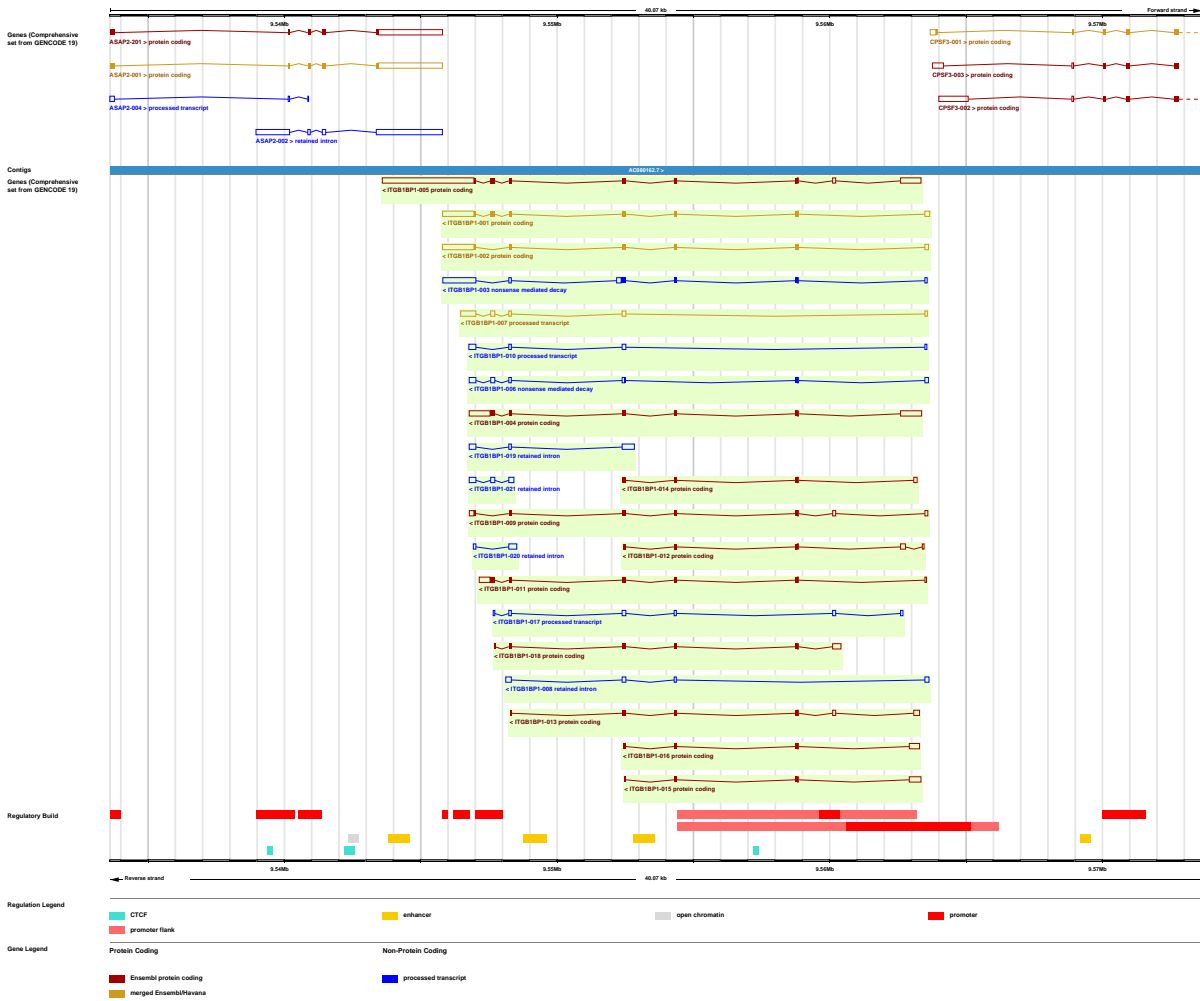


Figura 6.19: Gen ITGB1BP1 (ensembl)

6.4. ANÁLISIS DE LOS GENES OBTENIDOS

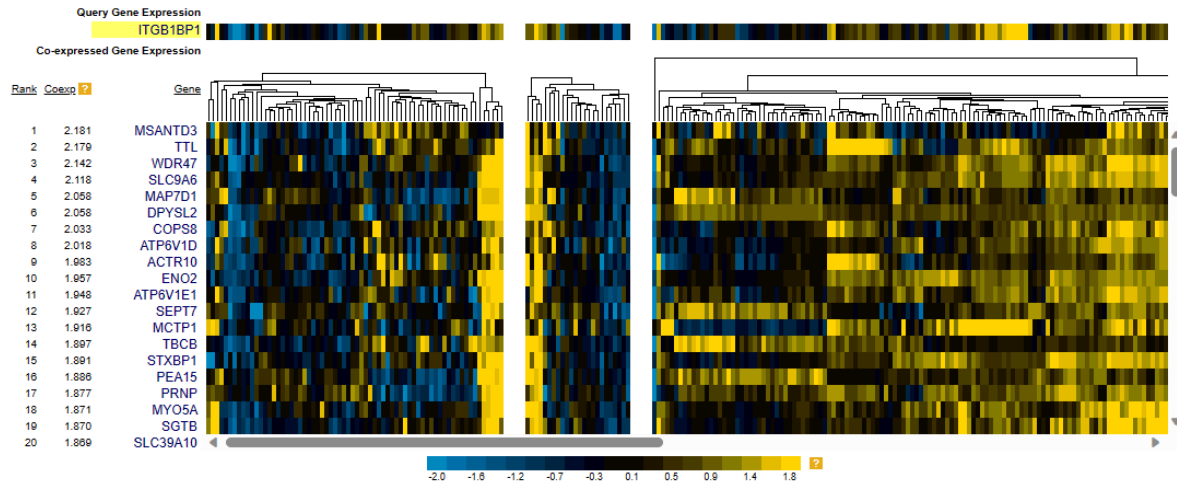


Figura 6.20: Gen ITGB1BP1 (SEEK)

6.4.8 IWS1

El gen IWS1 (figura 6.21 y 6.22) está situado en el cromosoma 2 en la posición 128,193,783-128,284,462. Este gen está relacionado con los procesos de transcripción de genes. Tiene el gen parálogo MDN1.

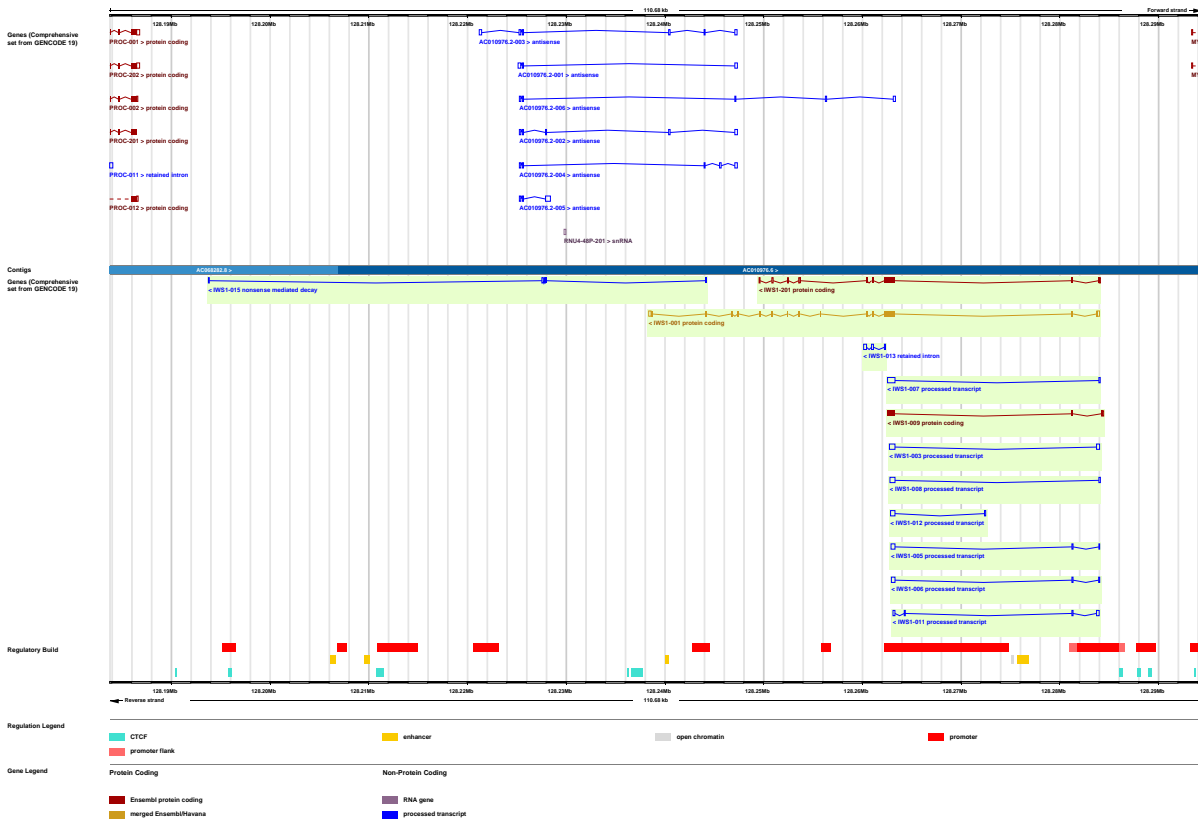


Figura 6.21: Gen IWS1 (ensembl)

6.4. ANÁLISIS DE LOS GENES OBTENIDOS

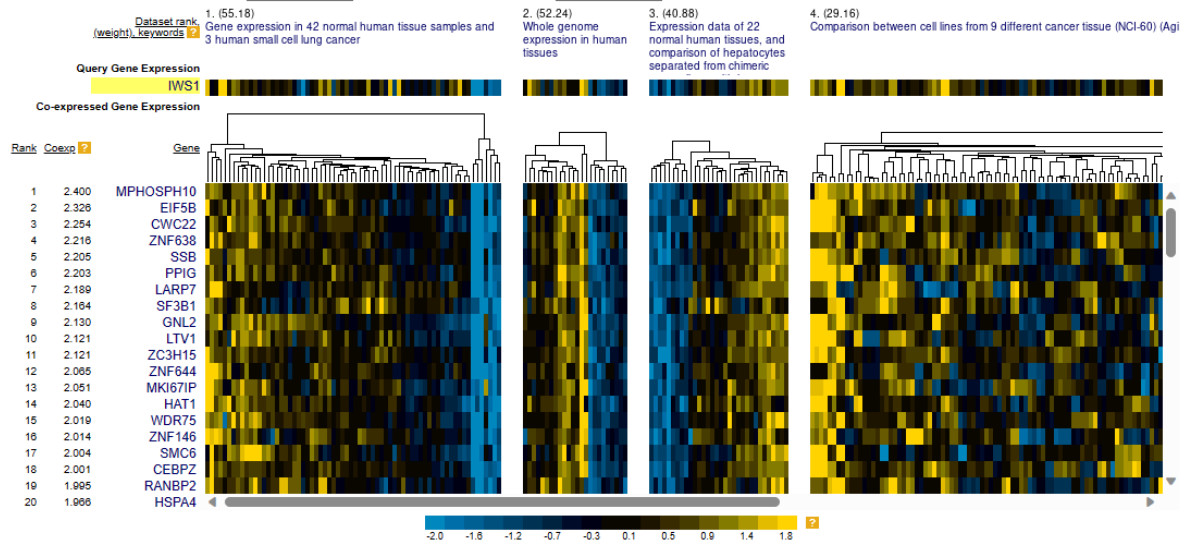


Figura 6.22: Gen IWS1 (SEEK)

6.4.9 MUTED

El gen MUTED (figura 6.23), también conocido como BLOS5, está situado en el cromosoma 6 en la posición 8,015,318-8,018,292. Este gen está asociado con el síndrome de Hermansky-Pudlak 11.

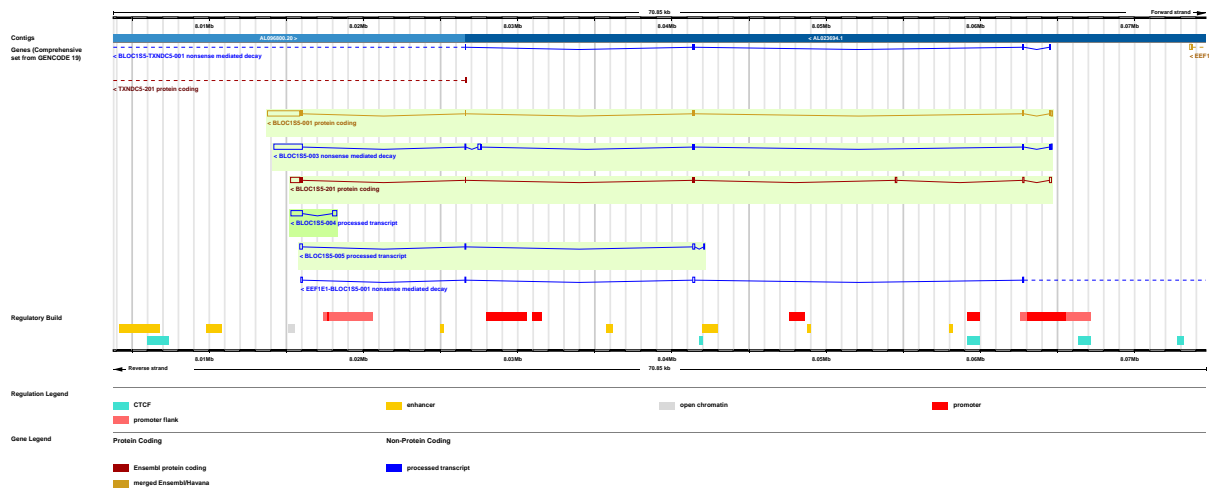


Figura 6.23: Gen MUTED (ensembl)

6.4.10 RSU1

El gen RSU1 (figura 6.24 y 6.25) está situado en el cromosoma 10 en la posición 16,632,610-16,859,527. Está asociado con discinesia ciliar primaria.

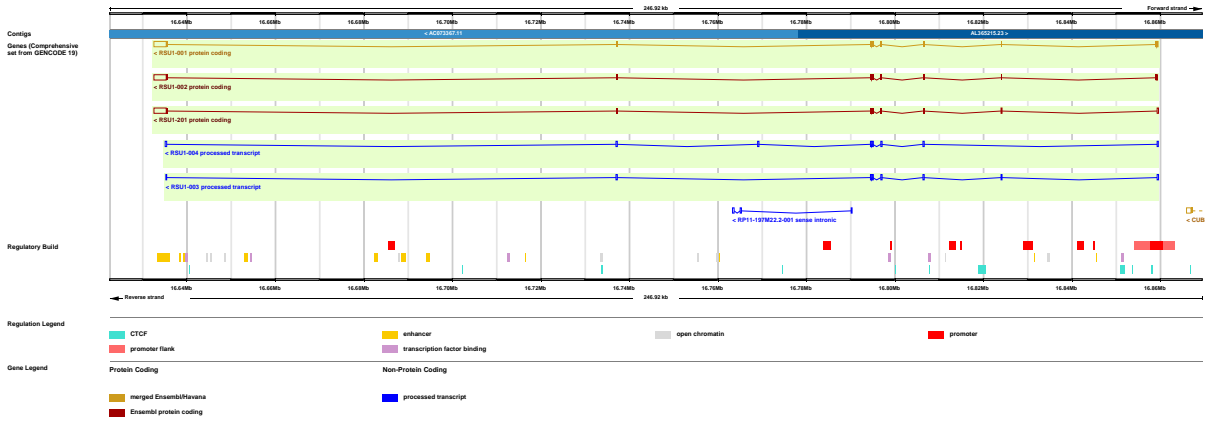


Figura 6.24: Gen RSU1 (ensembl)

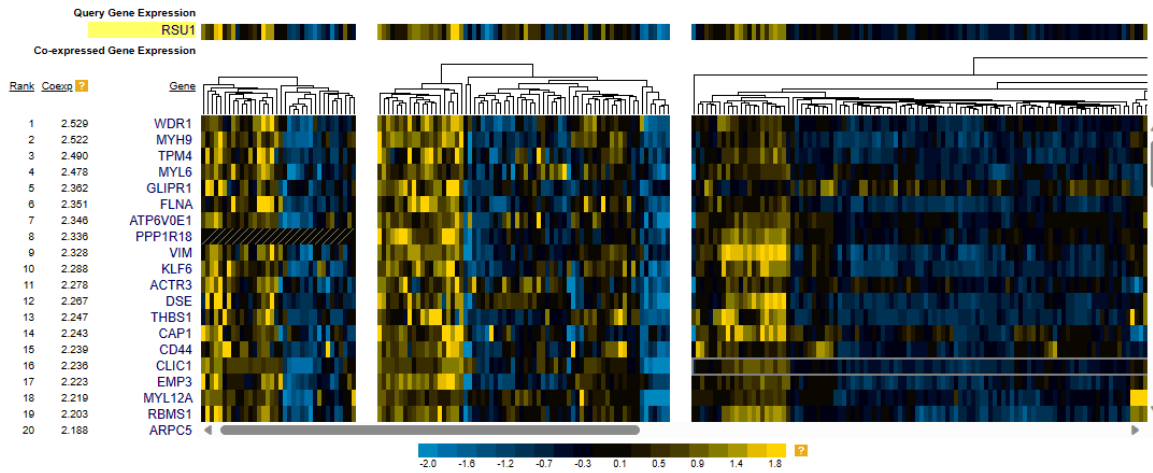


Figura 6.25: Gen RSU1 (SEEK)

6.4. ANÁLISIS DE LOS GENES OBTENIDOS

6.4.11 PLD2

El gen PLD2 (figura 6.26 y 6.27) está situado en el cromosoma 17 en la posición 4,710,391-4,726,729. Está asociado con la enfermedad de Parkinson y con Ewing sarcoma. También está asociado con biosíntesis de glicerofosfolípidos. Tiene el gen parálogo PLD1.

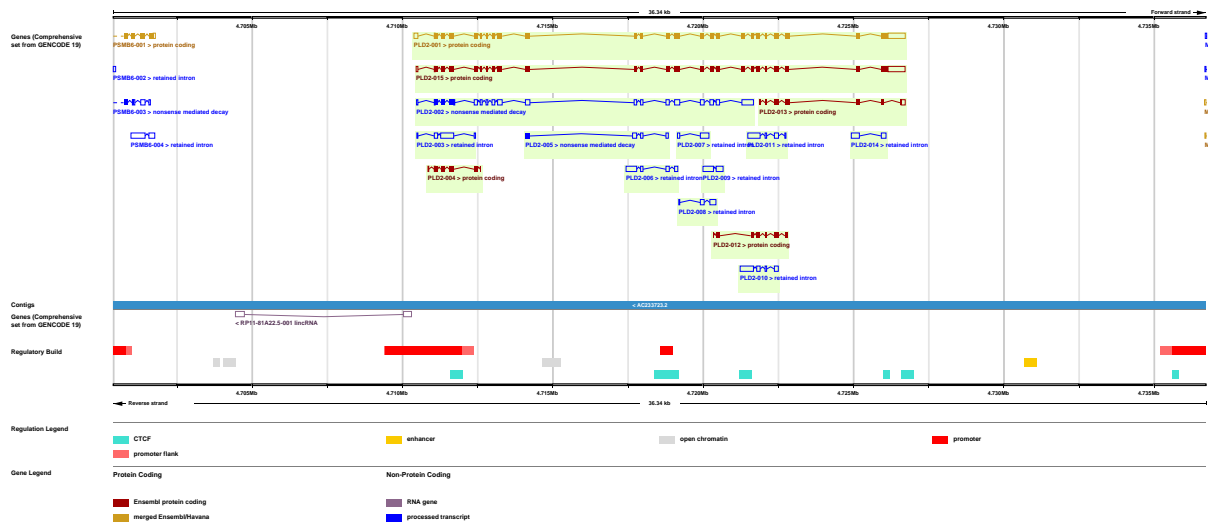


Figura 6.26: Gen PLD2 (ensembl)

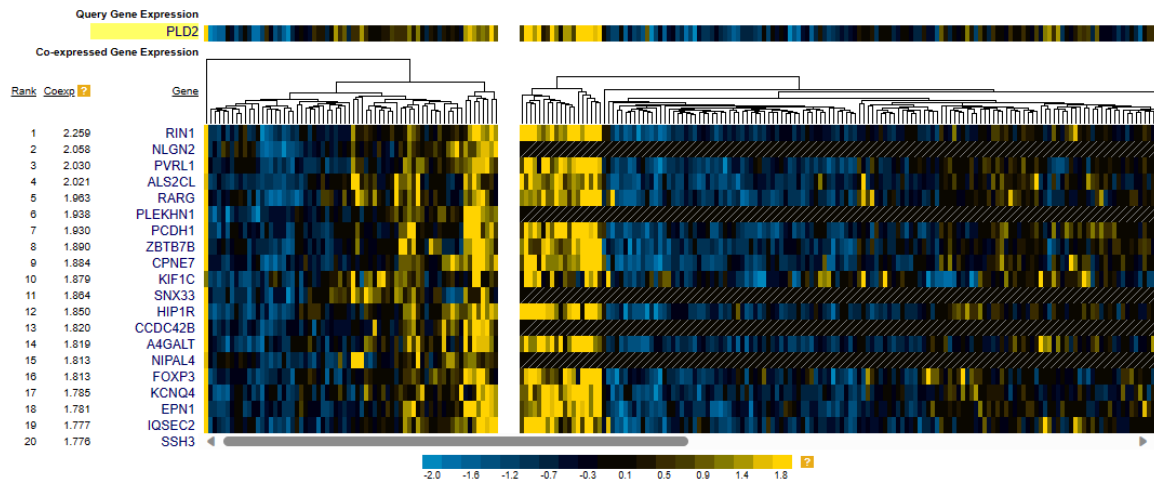


Figura 6.27: Gen PLD2 (SEEK)

6.4.12 MAGI2

El gen MAGI2 (figura 6.28 y 6.29) está situado en el cromosoma 7 en la posición 77,646,393-79,082,890. Está relacionado con el síndrome nefrótico tipo 15. Tiene el gen parálogo MAGI3.

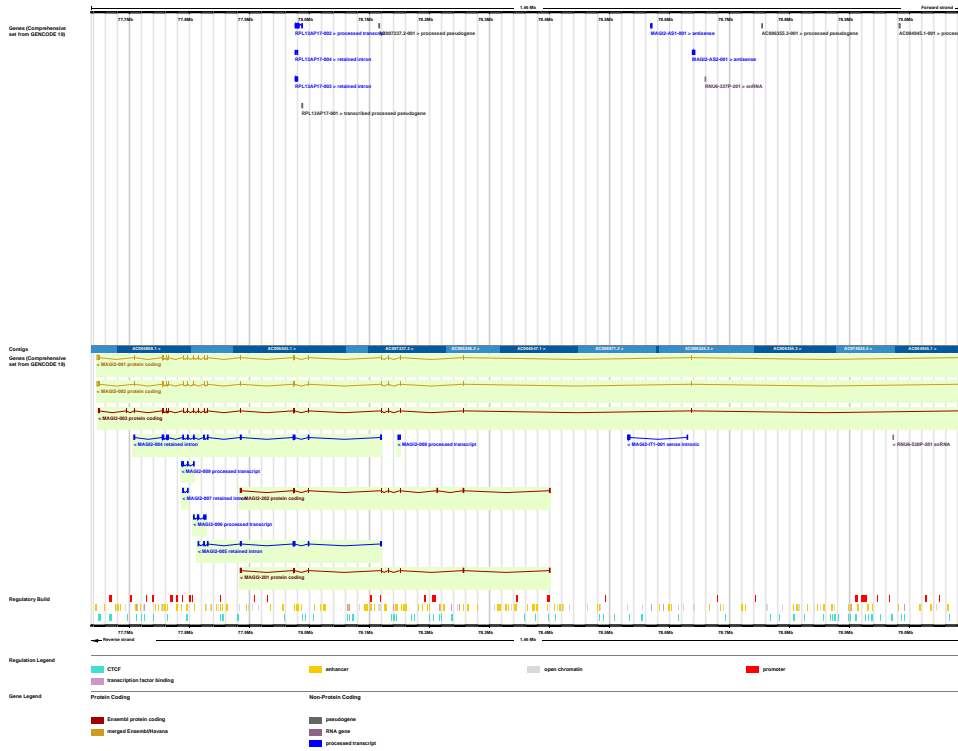


Figura 6.28: Gen MAGI2 (ensembl)

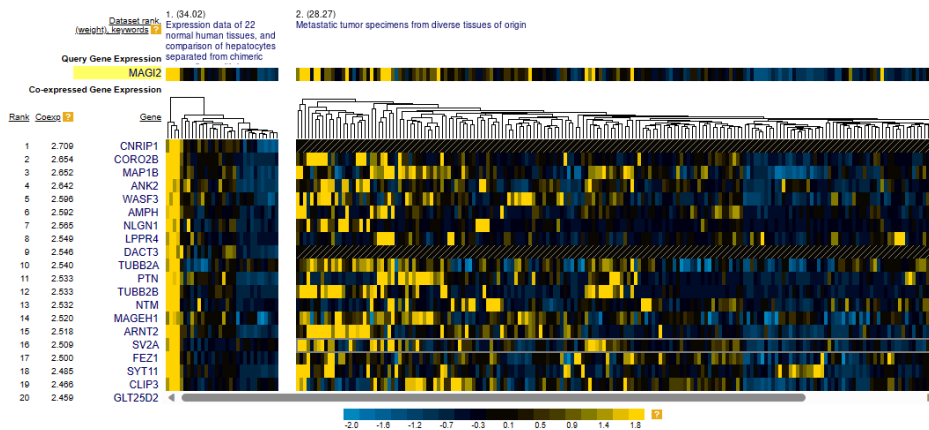


Figura 6.29: Gen MAGI2 (SEEK)

6.5 Ajuste de parámetro en redes neuronales

En la figura 6.30 se pueden ver los resultados de los modelos (usando 2239 CpGs) cuando el número de neuronas se incrementa desde 100 hasta 1000. En la gráfica se puede ver que no hay una mejora estadísticamente significativa cuando se incrementa el número de neuronas. Estos modelos diferencian pacientes sanos y pacientes con hipertensión (incluyendo pacientes con prehipertensión). En la gráfica 6.31 se puede observar que el tiempo requerido para entrenar la red neuronal aumenta cuando el número de neuronas aumenta, que es un factor a tener en cuenta.

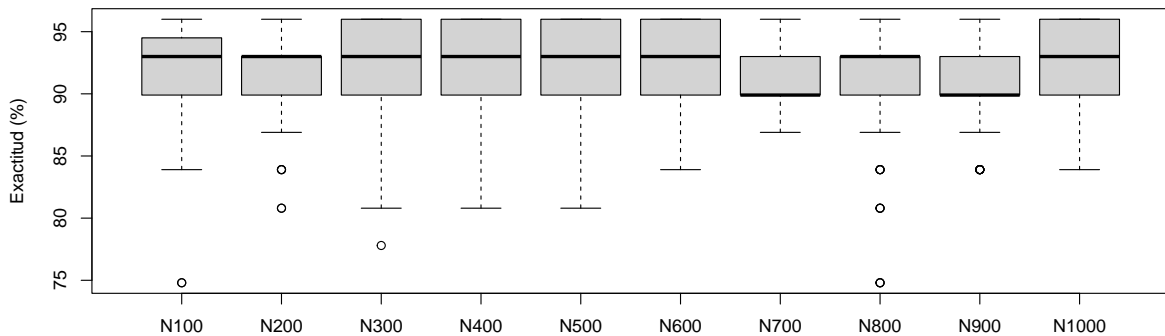


Figura 6.30: Exactitud (%) del modelo usando 2239 CpGs y ajustando el número de neuronas. Diferenciado entre individuos sanos y pacientes con hipertensión.

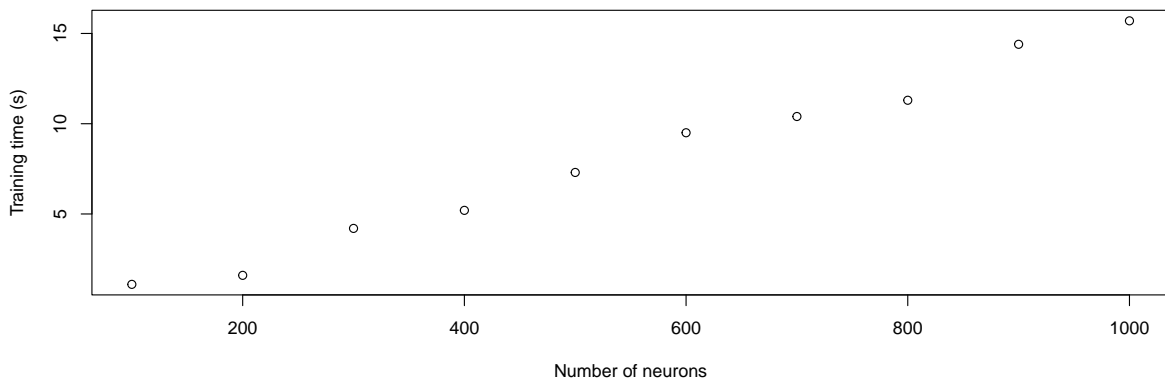


Figura 6.31: Tiempo requerido para el entrenamiento de la red neuronal (modelo con 2239 CpGs) como función del número de neuronas.

En la figura 6.32 se puede ver los resultados del modelo (usando 1120 CpGs) e incrementando el número de neuronas desde 100 hasta 1000. Estos modelos generan estimaciones diferenciando pacientes con hipertensión y pacientes con prehipertensión. Como en el caso anterior, no hay mejoras estadísticamente significativas al incrementar el número de neuronas. También como en el caso anterior el tiempo requerido para entrenar la red neuronal aumenta con el número de neuronas (figura 6.33).

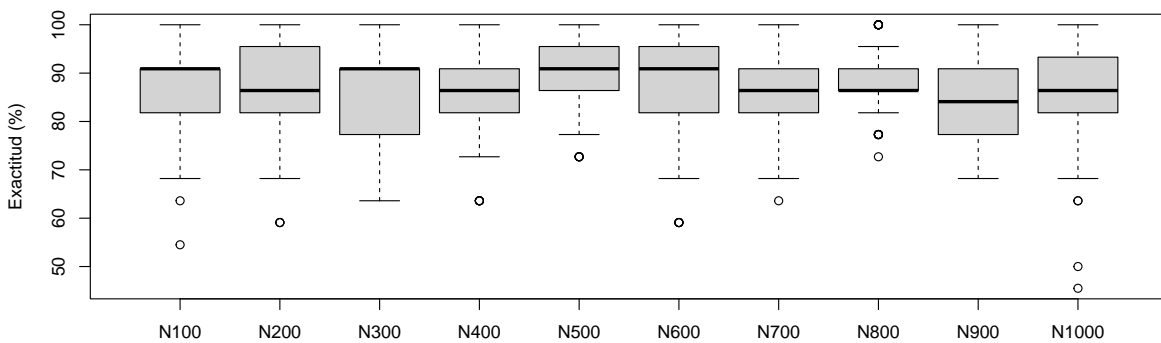


Figura 6.32: Exactitud (%) del modelo usando 1120 CpGs y ajustando el número de neuronas. Diferenciado entre individuos con hipertensión e individuos con prehipertensión.

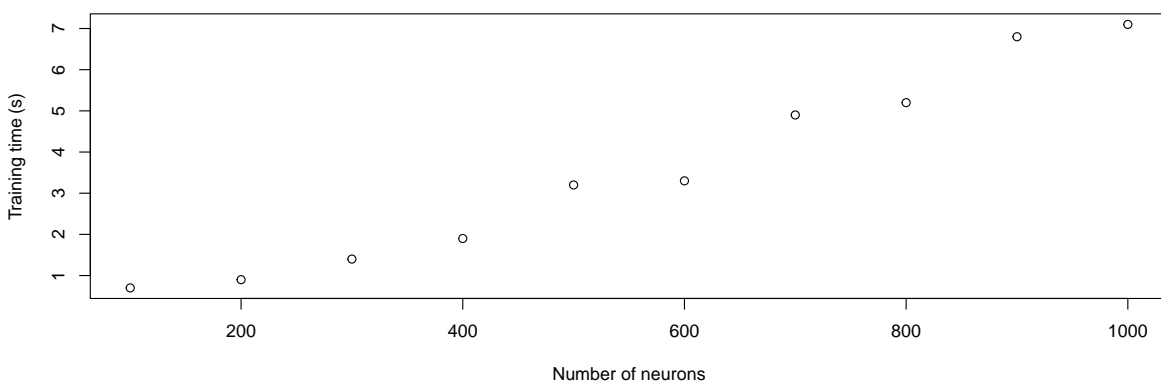


Figura 6.33: Tiempo requerido para el entrenamiento de la red neuronal (modelo con 1120 CpGs) como función del número de neuronas.

6.5. AJUSTE DE PARÁMETRO EN REDES NEURONALES

En las figuras 6.34, 6.35 y 6.36 se pueden ver los resultados obtenidos cuando se usan el filtrado basado en la desviación estándar, el rango intercuartílico y el rango respectivamente. Como en los casos anteriores los modelos no mejoran de una manera estadísticamente significativa cuando se incrementa el número de neuronas.

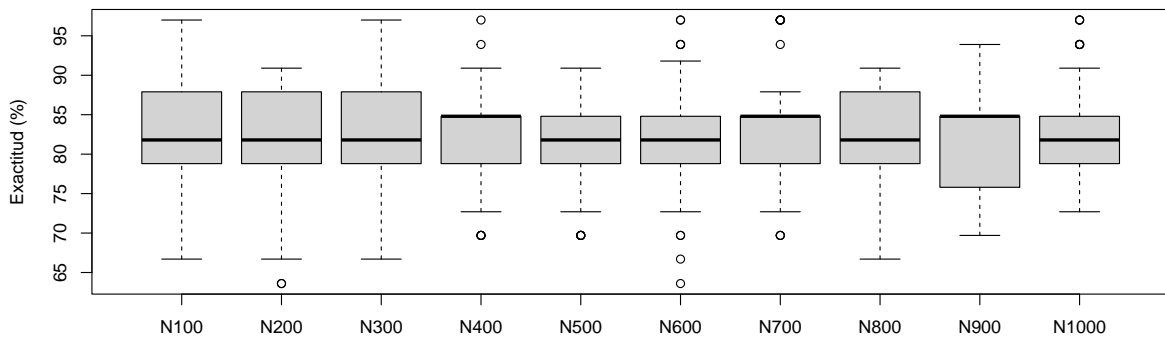


Figura 6.34: Exactitud (%) del modelo filtrado con desviación estándar y ajustando el número de neuronas. Diferenciado entre individuos sanos y pacientes con hipertensión.

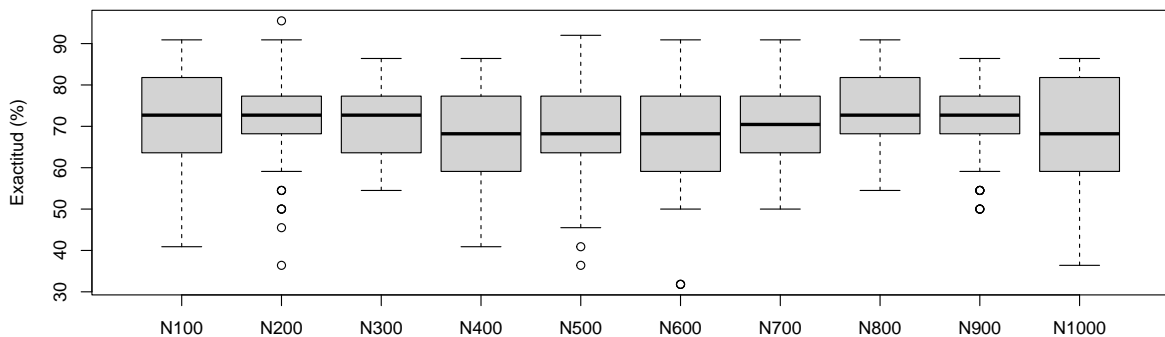


Figura 6.35: Exactitud (%) del modelo filtrado con rango intercuartílico y ajustando el número de neuronas. Diferenciado entre individuos sanos y pacientes con hipertensión.

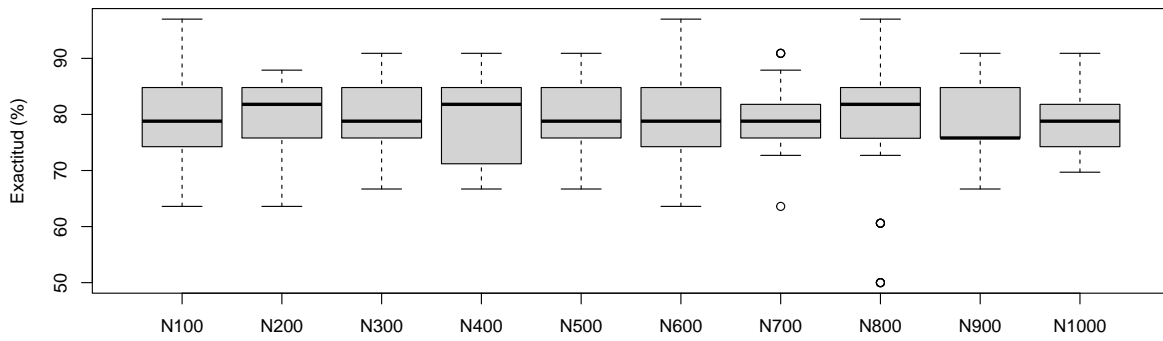


Figura 6.36: Exactitud (%) del modelo filtrado con rango y ajustando el numero de neuronas. Diferenciado ente individuos sanos y pacientes con hipertension.

6.6 Técnicas alternativas

Como mencionado en secciones anteriores, además de redes neuronales artificiales, se pueden utilizar otras técnicas de machine learning como por ejemplo técnicas del tipo SVM o técnicas del tipo regresión logística. 12 técnicas fueron analizadas. Los mejores resultados (tabla 6.5), con un 85.9% de exactitud, y usando el filtrado por desviación estándar se obtuvieron con los modelos de discriminante lineal, discriminante cuadrático y KNN medio. Los resultados utilizando el filtrado por rango intercuartílico o por el rango fueron menos precisos. En el caso del rango intercuartílico (figura 6.6) los mejores modelos fueron los modelos de discriminante lineal y discriminante cuadrático con una exactitud del 82.8% mientras que en el caso del rango (figure 6.7) el mejor modelo fue la regresión logística con una exactitud del 78.8%.

Tabla 6.5: Resultados (exactitud (%)) obtenidos usando tecnicas alternativas (filtrado por desviación estándar)

Técnica	Exactitud(%)
Complex Tree	63.6
Medium Tree	63.6
Simple Tree	66.7
Linear Discriminant	85.9
Quadratic Discriminant	85.9
Logistic Regression	84.8
Fine KNN	78.8
Medium KNN	85.9
Coarse KNN	66.7
Cosine KNN	84.8
Cubic KNN	87.9
Weighted KNN	85.9

Tabla 6.6: Resultados (exactitud (%)) obtenidos usando tecnicas alternativas (filtrado por rango intercuartílico).

Técnica	Exactitud(%)
Complex Tree	63.6
Medium Tree	63.6
Simple Tree	60.6
Linear Discriminant	82.8
Quadratic Discriminant	82.8
Logistic Regression	75.8
Fine KNN	66.7
Medium KNN	72.7
Coarse KNN	66.7
Cosine KNN	69.7
Cubic KNN	69.7
Weighted KNN	72.7

6.6. TÉCNICAS ALTERNATIVAS

Tabla 6.7: Resultados (exactitud (%)) obtenidos usando tecnicas alternativas (filtrado for rango)

Técnica	Exactitud(%)
Complex Tree	69.7
Medium Tree	69.7
Simple Tree	69.7
Linear Discriminant	75.8
Quadratic Discriminant	75.8
Logistic Regression	78.8
Fine KNN	66.7
Medium KNN	72.7
Coarse KNN	66.7
Cosine KNN	69.7
Cubic KNN	69.7
Weighted KNN	72.7

Capítulo 7

Discusión

El análisis muestra que existe una clara firma epigenética asociada a pacientes hipertensos (y prehipertensos). Estas firmas epigenéticas (niveles anormales de metilación del ADN) se pueden utilizar para identificar a los pacientes hipertensos con un nivel de precisión relativamente alto. Las estimaciones presentadas en esta tesis reflejan los valores obtenidos al usar los datos de prueba (diferentes de los datos de entrenamiento usados durante la fase de entrenamiento). Esta firma epigenética se obtuvo utilizando los niveles de metilación del ADN de la sangre periférica. La obtención de sangre periférica es un procedimiento sencillo, más conveniente que la obtención de tejido cardíaco. Este tipo de procedimiento podría usarse para detectar pacientes prehipertensos o hipertensos cuando se someten a un análisis de sangre rutinario. Hay un gran número de personas con hipertensión que no son conscientes de ello. Este tipo de prueba no se ve afectada por factores que pueden afectar los niveles de presión arterial en un paciente, como el estrés o el ejercicio físico reciente, y puede usarse como una prueba objetiva para alentar al paciente a adherirse a un tratamiento.

Utilizando una técnica de aprendizaje automático (redes neuronales artificiales) fue posible diferenciar entre pacientes control (sanos) y pacientes hipertensos o prehipertensos. Fue posible lograr un nivel de precisión del 86 % utilizando 2.239 CpGs y un 83 % utilizando solo 22 CpGs. Esta precisión es superior a algunos de los resultados publicados en la literatura

reciente. También fue posible diferenciar entre pacientes hipertensos y prehipertensos. La diferenciación entre pacientes hipertensos y prehipertensos fue un poco más compleja, ya que el modelo obtenido necesitó utilizar 1.120 CpGs. Sin embargo, fue posible obtener una precisión media del 88,3 %. La precisión obtenida utilizando esta metodología es mayor que la obtenida en algunos trabajos existentes. Por ejemplo, Nguyen et al. [Nguyen et al., 2022] obtuvieron una precisión del 69 % en la identificación de la hipertensión. Los resultados obtenidos en nuestro análisis son consistentes con los resultados de la literatura existente, como Dasinger et al. [Dasinger et al., 2020], Millis [Millis, 2011] y Demura et al. [Islam, 2017], lo que sugiere que la metilación del ADN puede utilizarse como herramienta para detectar la hipertensión. Como se ha mencionado anteriormente, este tipo de resultados podrían utilizarse como una prueba objetiva (no afectada por factores externos como el estrés) para animar al paciente a seguir el tratamiento. El tratamiento de la hipertensión suele requerir cambios en el estilo de vida relacionados con los hábitos alimenticios y el ejercicio. Este tipo de análisis muestra objetivamente la presencia de la enfermedad y puede ayudar a convencer al paciente de mantener estos cambios en el estilo de vida a largo plazo.

El análisis de la metilación anormal del ADN asociada con la hipertensión ha atraído menos interés investigador que en otras enfermedades, particularmente el cáncer. Sin embargo, los resultados muestran que existen claras firmas epigenéticas. Este es un campo prometedor. En el futuro, con más datos longitudinales, podría ser posible utilizar un enfoque de medicina personalizada para dirigir tratamientos más eficientes a los pacientes utilizando sus perfiles de metilación del ADN. Esto representa un campo de investigación prometedor para el futuro, pero también hay desafíos. Hay una cantidad cada vez mayor de datos disponibles sobre la metilación del ADN, lo cual es un avance positivo. Sin embargo, estas grandes cantidades de información requieren un análisis sofisticado. Dada la aparente complejidad del proceso subyacente que vincula la metilación del ADN con la presencia de hipertensión, parece razonable utilizar técnicas no lineales, como las redes neuronales artificiales. Estas técnicas son propensas al sobreajuste y, por lo tanto, se requiere un

cuidado especial para reducir la dimensión de los datos, es decir, para hacer un filtrado adecuado de los CpGs.

Uno de los inconvenientes de utilizar técnicas de aprendizaje automático, como las redes neuronales artificiales, es que estos modelos pueden convertirse en cajas negras difíciles de interpretar. Esto se relaciona con la idea de que la relación entre los niveles de metilación en un paciente y la presencia de hipertensión podría seguir una relación no lineal y compleja. En nuestro caso, este efecto de caja negra se mitiga porque una parte significativa del análisis se centró en la reducción del número de CpGs a utilizar como datos de entradas. También se ha puesto especial cuidado en no hacer que el modelo sea excesivamente complejo, por ejemplo, con un número excesivo de neuronas artificiales que podrían traducirse en una baja precisión ante nuevos datos.

Capítulo 8

Conclusiones y trabajos futuros

8.1 Conclusiones

El análisis muestra que es posible utilizar los datos de metilación del ADN obtenidos de la sangre del paciente para estimar si el paciente tiene hipertensión. Esta es una prueba objetiva y no se ve afectada por factores externos como la actividad física reciente o el estrés que podrían afectar los resultados de una prueba de presión arterial. Este enfoque se puede utilizar para diferenciar entre individuos de control (sanos) e individuos con hipertensión (incluidos los pacientes prehipertensos). Además, es posible utilizar el mismo enfoque para distinguir entre pacientes hipertensos y prehipertensos. En este caso, el proceso es más complejo y requiere cierta optimización del algoritmo. El análisis se realizó con sangre periférica. Este es un proceso más conveniente para el paciente, en comparación con la obtención de tejido cardíaco a través de una biopsia. La muestra de sangre se puede extraer con un análisis de sangre estándar. Este tipo de técnica puede ser útil en el caso de la hipertensión de bata blanca, es decir, pacientes que tienden a tener una lectura de presión arterial más alta en el hospital porque se ponen nerviosos en un entorno hospitalario.

El enfoque propuesto (utilizando técnicas de aprendizaje automático) generó un nivel relativamente alto de precisión (86%) utilizando solo 2.239 CpGs. El algoritmo reduce, de forma automatizada, el número de CpGs utilizados en el análisis como entradas. La reducción en el número de CpG utilizados es sustancial (el punto de partida fue de aproximadamente 450.000 CpGs). Se espera que la reducción en el número de entradas (CpG) ayude a reducir las posibilidades de sobreajuste. En este tipo de situaciones en las que el número de entradas (CpGs) es mucho mayor que el número de casos, es importante filtrar los datos, ya que es fácil encontrarse con problemas de sobreajuste. Todos los resultados mostrados son los resultados del conjunto de datos de testeo (que no se utilizaron durante la fase de entrenamiento). También fue posible reducir aún más el número de CpGs, llegando a 22, obteniéndose una exactitud comparable (83% en este caso). La exactitud obtenida es superior a la mencionada en la literatura existente.

La relación entre los niveles de metilación y la presencia de hipertensión puede ser bastante compleja, sin indicios evidentes de que deba seguir un enfoque lineal. Por lo tanto, un enfoque no lineal como la inteligencia artificial (redes neuronales artificiales) parece un enfoque razonable para fines de modelización. En principio, una red neuronal artificial debería ser capaz de modelar procesos muy complejos que no son necesariamente de naturaleza lineal. Cabe mencionar que las técnicas de inteligencia artificial, si bien son muy convenientes, también tienen algunas desventajas. Por ejemplo, podría ser bastante difícil interpretar el modelo resultante. Esto es en parte por diseño, ya que el algoritmo está tratando de modelar un proceso que podría ser bastante complejo.

La tarea de clasificación, diferenciando entre pacientes hipertensos y prehipertensos, fue más desafiante y requirió la optimización del algoritmo. Sin embargo, el modelo resultante, utilizando 1.120 CpGs, logró alcanzar una precisión del 88,3%, superior a la mencionada en la literatura existente. Este aumento de la complejidad a la hora de diferenciar entre pacientes hipertensos y prehipertensos (en comparación con los pacientes control e hipertensos) es coherente con nuestras expectativas. Nuestra hipótesis era que es probable que la hipertensión y la prehipertensión alteren el patrón normal de metilación

del ADN. Por lo tanto, debería ser posible que el algoritmo detecte esta anomalía. Nuestra suposición, que es consistente con los resultados obtenidos, fue que probablemente sería más complejo diferenciar entre pacientes hipertensos y prehipertensos si pudieran compartir algunas firmas de metilación similares.

Nuestro análisis es consistente con los resultados de la literatura existente, lo que sugiere que los datos de metilación del ADN se pueden utilizar con éxito como entrada para un modelo que determine si un paciente tiene hipertensión (incluidos los pacientes prehipertensos), así como para diferenciar entre pacientes hipertensos y prehipertensos.

La medicina personalizada se está convirtiendo en un área de investigación cada vez más importante. Disponer de técnicas como las propuestas en esta tesis podría ayudar en el futuro a proporcionar un tratamiento más personalizado a los pacientes en función de sus firmas epigenéticas.

8.2 Trabajo futuro

Un área interesante de investigación futura es la expansión de este tipo de enfoque en el contexto de la medicina personalizada. Suele haber diferencias sustanciales en la evolución de los pacientes hipertensos y en su reacción a los cambios en el estilo de vida y a la medicación. En el futuro, podría ser posible utilizar los datos de metilación del ADN para encontrar un enfoque de tratamiento personalizado para el paciente. Es evidente que se necesitan más datos experimentales para este tipo de análisis, pero somos cautelosamente optimistas de que este tipo de tratamiento personalizado es factible.

Dadas las mejoras tecnológicas, que están permitiendo la generación de una cantidad cada vez mayor de datos de metilación del ADN de CpGs, el desarrollo de técnicas adecuadas para procesar dicha información va a ser cada vez más importante. Las técnicas de inteligencia artificial, como las redes neuronales artificiales, son apropiadas para este tipo de análisis de big data.

Dado el volumen de datos, es posible que no sea factible utilizar enfoques tradicionales para procesar los datos. Por lo tanto, refinar aún más la forma en que se utilizan estas técnicas de inteligencia artificial en el contexto de la metilación del ADN es otra área interesante de investigación futura.

Parece claro que va a haber una cantidad cada vez mayor de datos que necesitan ser analizados y, por lo tanto, el desarrollo de técnicas apropiadas va a ser cada vez más importante. En particular, las técnicas que tratan de evitar problemas comunes como el sobreajuste.

Otra área interesante pero bastante desafiante es incorporar otros datos genéticos, además de la metilación del ADN, a este tipo de análisis. Este enfoque es prometedor, pero existen desafíos, como la necesidad de datos experimentales que cubran diferentes tipos de análisis genéticos, que pueden ser costosos, así como una integración compleja de diferentes tipos de datos en el análisis/algorithm. Es probable que en el futuro se disponga de este tipo de datos.

Bibliografía

- [Abraham et al., 2005] Abraham, A. et al. (2005). Handbook of measuring system design. *Oklahoma State University, Stillwater, OK, USA*. (Cited on page 95).
- [Adams, 2015] Adams, J. U. (2015). Genetics: big hopes for big data. *Nature*, 527(7578):S108–S109. (Cited on page 28).
- [Addo et al., 2007] Addo, J., Smeeth, L., and Leon, D. A. (2007). Hypertension in sub-saharan africa: a systematic review. *Hypertension*, 50(6):1012–1018. (Cited on page 92).
- [Adeloye, 2014] Adeloye, Davies y Basquill, C. (2014). Estimating the prevalence and awareness rates of hypertension in africa: a systematic analysis. *PloS one*, 9(8):e104300. (Cited on pages 19, 46, and 47).
- [Adrogué and Madias, 2007] Adrogué, H. J. and Madias, N. E. (2007). Sodium and potassium in the pathogenesis of hypertension. *New England journal of medicine*, 356(19):1966–1978. (Cited on page 51).
- [Agarwal et al., 2005] Agarwal, A., Williams, G. H., and Fisher, N. D. (2005). Genetics of human hypertension. *Trends in Endocrinology & Metabolism*, 16(3):127–133. (Cited on page 56).
- [Alfonso Perez and Caballero Villarraso, 2022] Alfonso Perez, G. and Caballero Villarraso, J. (2022). Neural network aided detection of huntington disease. *Journal of Clinical Medicine*, 11(8):2110. (Cited on page 94).

- [Ali et al., 2022] Ali, N., Mohanto, N. C., Nurunnabi, S. M., Haque, T., and Islam, F. (2022). Prevalence and risk factors of general and abdominal obesity and hypertension in rural and urban residents in bangladesh: a cross-sectional study. *BMC Public Health*, 22(1):1707. (Cited on page 92).
- [Aljadhey et al., 2012] Aljadhey, H., Tu, W., Hansen, R. A., Blalock, S. J., Brater, D. C., and Murray, M. D. (2012). Comparative effects of non-steroidal anti-inflammatory drugs (nsaids) on blood pressure in patients with hypertension. *BMC cardiovascular disorders*, 12(1):1–10. (Cited on page 52).
- [Allam and Dhunny, 2019] Allam, Z. and Dhunny, Z. A. (2019). On big data, artificial intelligence and smart cities. *Cities*, 89:80–91. (Cited on page 28).
- [Almeida, 2002] Almeida, J. S. (2002). Predictive non-linear modeling of complex data by artificial neural networks. *Current opinion in biotechnology*, 13(1):72–76. (Cited on page 79).
- [Alonso-Betanzos and Bolón-Canedo, 2018] Alonso-Betanzos, A. and Bolón-Canedo, V. (2018). Big-data analysis, cluster analysis, and machine-learning approaches. *Sex-specific analysis of cardiovascular function*, pages 607–626. (Cited on page 88).
- [Amar and Ibrahim, 2012] Amar, K. and Ibrahim, A. (2012). Rate of penetration prediction and optimization using advances in artificial neural networks, a comparative study. In *Proceedings of the 4th International Joint Conference on Computational Intelligence, Barcelona, Spain*, pages 5–7. (Cited on page 84).
- [Angeli et al., 2022] Angeli, F., Zappa, M., Oliva, F. M., Spanevello, A., and Verdecchia, P. (2022). Blood pressure increase during hospitalization for covid-19. *European Journal of Internal Medicine*, 104:110–112. (Cited on page 92).
- [Appel et al., 2001] Appel, L. J., Espeland, M. A., Easter, L., Wilson, A. C., Folmar, S., and Lacy, C. R. (2001). Effects of reduced sodium intake on hypertension control in

- older individuals: results from the trial of nonpharmacologic interventions in the elderly (tone). *Archives of internal medicine*, 161(5):685–693. (Cited on page 54).
- [Aronow, 2010] Aronow, W. S. (2010). Current role of beta-blockers in the treatment of hypertension. *Expert opinion on pharmacotherapy*, 11(16):2599–2607. (Cited on page 63).
- [Ashe et al., 2021] Ashe, A., Colot, V., and Oldroyd, B. P. (2021). How does epigenetics influence the course of evolution? (Cited on page 67).
- [Athanassopoulos and Curram, 1996] Athanassopoulos, A. D. and Curram, S. P. (1996). A comparison of data envelopment analysis and artificial neural networks as tools for assessing the efficiency of decision making units. *Journal of the operational research society*, 47(8):1000–1016. (Cited on page 94).
- [Bai et al., 2022] Bai, C., Su, M., Zhang, Y., Lin, Y., Sun, Y., Song, L., Xiao, N., Xu, H., Wen, H., Zhang, M., et al. (2022). Oviductal glycoprotein 1 promotes hypertension by inducing vascular remodeling through an interaction with myh9. *Circulation*, 146(18):1367–1382. (Cited on page 98).
- [Bakker et al., 2018] Bakker, E. A., Sui, X., Brellenthin, A. G., and Lee, D.-c. (2018). Physical activity and fitness for the prevention of hypertension. *Current Opinion in Cardiology*, 33(4):394–401. (Cited on page 51).
- [Bala and Kumar, 2017] Bala, R. and Kumar, D. (2017). Classification using ann: A review. *Int. J. Comput. Intell. Res*, 13(7):1811–1820. (Cited on page 88).
- [Baptista et al., 2013] Baptista, F. D., Rodrigues, S., and Morgado-Dias, F. (2013). Performance comparison of ann training algorithms for classification. In *2013 IEEE 8th International Symposium on Intelligent Signal Processing*, pages 115–120. IEEE. (Cited on page 88).

- [Barlow, 1989] Barlow, H. B. (1989). Unsupervised learning. *Neural computation*, 1(3):295–311. (Cited on page 80).
- [Beauxis-Aussalet and Hardman, 2014] Beauxis-Aussalet, E. and Hardman, L. (2014). Visualization of confusion matrix for non-expert users. In *IEEE Conference on Visual Analytics Science and Technology (VAST)-Poster Proceedings*, pages 1–2. (Cited on page 86).
- [Behura, 2021] Behura, A. (2021). The cluster analysis and feature selection: Perspective of machine learning and image processing. *Data Analytics in Bioinformatics: A Machine Learning Perspective*, pages 249–280. (Cited on page 88).
- [Bejani and Ghatee, 2021] Bejani, M. M. and Ghatee, M. (2021). A systematic review on overfitting control in shallow and deep neural networks. *Artificial Intelligence Review*, pages 1–48. (Cited on page 95).
- [Bell et al., 2019] Bell, C. G., Lowe, R., Adams, P. D., Baccarelli, A. A., Beck, S., Bell, J. T., Christensen, B. C., Gladyshev, V. N., Heijmans, B. T., Horvath, S., et al. (2019). Dna methylation aging clocks: challenges and recommendations. *Genome biology*, 20:1–24. (Cited on page 94).
- [Bell et al., 2015] Bell, K., Twiggs, J., Olin, B. R., and Date, I. R. (2015). Hypertension: the silent killer: updated jnc-8 guideline recommendations. *Alabama pharmacy association*, 334:4222. (Cited on page 27).
- [Bielecka-Dabrowa et al., 2011] Bielecka-Dabrowa, A., Aronow, W. S., Rysz, J., and Banach, M. (2011). The rise and fall of hypertension: lessons learned from eastern europe. *Current cardiovascular risk reports*, 5:174–179. (Cited on page 48).
- [Binder, 2007] Binder, A. (2007). A review of the genetics of essential hypertension. *Current opinion in cardiology*, 22(3):176–184. (Cited on page 56).

- [Binnie et al., 2020] Binnie, A., Walsh, C. J., Hu, P., Dwivedi, D. J., Fox-Robichaud, A., Liaw, P. C., Tsang, J. L., Batt, J., Carrasqueiro, G., Gupta, S., et al. (2020). Epigenetic profiling in severe sepsis: a pilot study of dna methylation profiles in critical illness. *Critical Care Medicine*, 48(2):142–150. (Cited on page 94).
- [Börjesson et al., 2016] Börjesson, M., Onerup, A., Lundqvist, S., and Dahlöf, B. (2016). Physical activity and exercise lower blood pressure in individuals with hypertension: narrative review of 27 rcts. *British journal of sports medicine*, 50(6):356–361. (Cited on page 51).
- [Braspenning et al., 1995] Braspenning, P. J., Thuijsman, F., and Weijters, A. J. M. M. (1995). *Artificial neural networks: an introduction to ANN theory and practice*, volume 931. Springer Science & Business Media. (Cited on page 84).
- [Brook, 2007] Brook, R. D. (2007). Why physicians who treat hypertension should know more about air pollution. *The Journal of Clinical Hypertension*, 9(8):629–635. (Cited on page 52).
- [Calvisi et al., 2007] Calvisi, D. F., Simile, M. M., Ladu, S., Pellegrino, R., De Murtas, V., Pinna, F., Tomasi, M. L., Frau, M., Viridis, P., De Miglio, M. R., et al. (2007). Altered methionine metabolism and global dna methylation in liver cancer: relationship with genomic instability and prognosis. *International journal of cancer*, 121(11):2410–2420. (Cited on page 68).
- [Caminiti et al., 2021] Caminiti, G., Iellamo, F., Mancuso, A., Cerrito, A., Montano, M., Manzi, V., and Volterrani, M. (2021). Effects of 12 weeks of aerobic versus combined aerobic plus resistance exercise training on short-term blood pressure variability in patients with hypertension. *Journal of Applied Physiology*, 130(4):1085–1092. (Cited on page 92).

- [Canavan and O'Donnell, 2022] Canavan, M. and O'Donnell, M. J. (2022). Hypertension and cognitive impairment: a review of mechanisms and key concepts. *Frontiers in Neurology*, 13:45. (Cited on page 92).
- [Cantais et al., 2016] Cantais, A., Schnell, D., Vincent, F., Hammouda, Z., Perinel, S., Balichard, S., Abroug, F., Zeni, F., Meziani, F., Bornstain, C., et al. (2016). Acetaminophen-induced changes in systemic blood pressure in critically ill patients: results of a multi-center cohort study. *Critical Care Medicine*, 44(12):2192–2198. (Cited on page 52).
- [Cardoso and Salles, 2022] Cardoso, C. R. and Salles, G. F. (2022). Prognostic value of changes in aortic stiffness for cardiovascular outcomes and mortality in resistant hypertension: a cohort study. *Hypertension*, 79(2):447–456. (Cited on page 92).
- [Caruana and Niculescu-Mizil, 2006] Caruana, R. and Niculescu-Mizil, A. (2006). An empirical comparison of supervised learning algorithms. In *Proceedings of the 23rd international conference on Machine learning*, pages 161–168. (Cited on page 80).
- [Castelli et al., 2018] Castelli, M., Vanneschi, L., and Largo, Á. R. (2018). Supervised learning: classification. *por Ranganathan, S., M. Grisbikov, K. Nakai y C. Schönbach*, 1:342–349. (Cited on page 81).
- [Cecil et al., 2013] Cecil, R. L., Goldman, L., and Schafer, A. I. (2013). *Cecil y Goldman tratado de medicina interna*. Elsevier. (Cited on pages 25 and 40).
- [Charalambous, 1992] Charalambous, C. (1992). Conjugate gradient algorithm for efficient training of artificial neural networks. *IEE Proceedings G (Circuits, Devices and Systems)*, 139(3):301–310. (Cited on page 81).
- [Chattu, 2021] Chattu, V. K. (2021). A review of artificial intelligence, big data, and blockchain technology applications in medicine and global health. *Big Data and Cognitive Computing*, 5(3):41. (Cited on page 28).

- [Chaudhary, 2022] Chaudhary, M. (2022). Novel methylation mark and essential hypertension. *Journal of Genetic Engineering and Biotechnology*, 20(1):1–9. (Cited on page 91).
- [Chen et al., 2022] Chen, J., Liu, Y., Qin, J., Ruan, C., Zeng, X., Xu, A., Yang, R., Li, J., Cai, H., and Zhang, Z. (2022). Hypertension as an independent risk factor for severity and mortality in patients with covid-19: a retrospective study. *Postgraduate medical journal*, 98(1161):515–522. (Cited on page 92).
- [Chen et al., 2019] Chen, M., Challita, U., Saad, W., Yin, C., and Debbah, M. (2019). Artificial neural networks-based machine learning for wireless networks: A tutorial. *IEEE Communications Surveys & Tutorials*, 21(4):3039–3071. (Cited on page 84).
- [Cook et al., 2016] Cook, N. R., Appel, L. J., and Whelton, P. K. (2016). Sodium intake and all-cause mortality over 20 years in the trials of hypertension prevention. *Journal of the American College of Cardiology*, 68(15):1609–1617. (Cited on page 53).
- [Costa, 2014] Costa, F. F. (2014). Big data in biomedicine. *Drug discovery today*, 19(4):433–440. (Cited on page 28).
- [Cuffee et al., 2014] Cuffee, Y., Ogedegbe, C., Williams, N. J., Ogedegbe, G., and Schoenthaler, A. (2014). Psychosocial risk factors for hypertension: an update of the literature. *Current hypertension reports*, 16:1–11. (Cited on page 92).
- [Cunningham et al., 2008] Cunningham, P., Cord, M., and Delany, S. J. (2008). Supervised learning. *Machine learning techniques for multimedia: case studies on organization and retrieval*, pages 21–49. (Cited on page 80).
- [Da Silva et al., 2017] Da Silva, I. N., Hernane Spatti, D., Andrade Flauzino, R., Liboni, L. H. B., dos Reis Alves, S. F., da Silva, I. N., Hernane Spatti, D., Andrade Flauzino, R., Liboni, L. H. B., and dos Reis Alves, S. F. (2017). *Artificial neural network architectures and training processes*. Springer. (Cited on page 84).

- [Das and Singal, 2004] Das, P. M. and Singal, R. (2004). Dna methylation and cancer. *Journal of clinical oncology*, 22(22):4632–4642. (Cited on pages 69 and 94).
- [Dasinger et al., 2020] Dasinger, J. H., Alsheikh, A. J., Abais-Battad, J. M., Pan, X., Fehrenbach, D. J., Lund, H., Roberts, M. L., Cowley Jr, A. W., Kidambi, S., Kotchen, T. A., et al. (2020). Epigenetic modifications in t cells: the role of dna methylation in salt-sensitive hypertension. *Hypertension*, 75(2):372–382. (Cited on pages 93 and 138).
- [Dawson et al., 2013] Dawson, J., Fulton, R., McInnes, G. T., Morton, R., Morrison, D., Padmanabhan, S., Hewitt, J., Meredith, P., Muir, S., Dominiczak, A. F., et al. (2013). Acetaminophen use and change in blood pressure in a hypertensive population. *Journal of hypertension*, 31(7):1485–1490. (Cited on page 52).
- [Dayan et al., 1999] Dayan, P., Sahani, M., and Deback, G. (1999). Unsupervised learning. *The MIT encyclopedia of the cognitive sciences*, pages 857–859. (Cited on page 80).
- [de Jesús Rubio, 2020] de Jesús Rubio, J. (2020). Stability analysis of the modified levenberg–marquardt algorithm for the artificial neural network training. *IEEE transactions on neural networks and learning systems*, 32(8):3510–3524. (Cited on page 81).
- [Di Cairano et al., 2013] Di Cairano, S., Bernardini, D., Bemporad, A., and Kolmanovsky, I. V. (2013). Stochastic MPC with learning for driver-predictive vehicle control and its application to HEV energy management. *IEEE Transactions on Control Systems Technology*, 22(3):1018–1031. (Cited on page 92).
- [Dike et al., 2018] Dike, H. U., Zhou, Y., Deveerasetty, K. K., and Wu, Q. (2018). Unsupervised learning based on artificial neural network: A review. In *2018 IEEE International Conference on Cyborg and Bionic Systems (CBS)*, pages 322–327. IEEE. (Cited on page 80).
- [Dumitru and Maria, 2013] Dumitru, C. and Maria, V. (2013). Advantages and disadvantages of using neural networks for predictions. *Ovidius University Annals, Series Economic Sciences*, 13(1). (Cited on page 94).

- [Ehrlich, 2005] Ehrlich, M. (2005). Dna methylation and cancer-associated genetic instability. *Genome Instability in Cancer Development*, pages 363–392. (Cited on page 94).
- [Ekmekcioglu et al., 2016] Ekmekcioglu, C., Elmadfa, I., Meyer, A. L., and Moeslinger, T. (2016). The role of dietary potassium in hypertension and diabetes. *Journal of physiology and biochemistry*, 72:93–106. (Cited on page 51).
- [Fan et al., 2015] Fan, R., Wang, W.-J., Zhong, Q.-L., Duan, S.-W., Xu, X.-T., Hao, L.-M., Zhao, J., and Zhang, L.-N. (2015). Aberrant methylation of the gck gene body is associated with the risk of essential hypertension. *Molecular medicine reports*, 12(2):2390–2394. (Cited on page 93).
- [Figuroa et al., 2010] Figuroa, M. E., Lugthart, S., Li, Y., Erpelinck-Verschueren, C., Deng, X., Christos, P. J., Schifano, E., Booth, J., van Putten, W., Skrabanek, L., et al. (2010). Dna methylation signatures identify biologically distinct subtypes in acute myeloid leukemia. *Cancer cell*, 17(1):13–27. (Cited on page 68).
- [Foy et al., 2015] Foy, J.-P., Pickering, C. R., Papadimitrakopoulou, V. A., Jelinek, J., Lin, S. H., William Jr, W. N., Frederick, M. J., Wang, J., Lang, W., Feng, L., et al. (2015). New dna methylation markers and global dna hypomethylation are associated with oral cancer development. *Cancer prevention research*, 8(11):1027–1035. (Cited on page 69).
- [GeneCards, 2023] GeneCards (2023). The human gene database. *Weisman Institute of Science*. (Cited on page 116).
- [Goud Alladi et al., 2018] Goud Alladi, C., Etain, B., Bellivier, F., and Marie-Claire, C. (2018). Dna methylation as a biomarker of treatment response variability in serious mental illnesses: a systematic review focused on bipolar disorder, schizophrenia, and major depressive disorder. *International journal of molecular sciences*, 19(10):3026. (Cited on page 94).

- [Gray and Harris, 2019] Gray, R. E. and Harris, G. T. (2019). Renal cell carcinoma: diagnosis and management. *American family physician*, 99(3):179–184. (Cited on page 116).
- [Grayson and Guidotti, 2013] Grayson, D. R. and Guidotti, A. (2013). The dynamics of dna methylation in schizophrenia and related psychiatric disorders. *Neuropsychopharmacology*, 38(1):138–166. (Cited on page 94).
- [Grillo et al., 2019] Grillo, A., Salvi, L., Coruzzi, P., Salvi, P., and Parati, G. (2019). Sodium intake and hypertension. *Nutrients*, 11(9):1970. (Cited on page 54).
- [Gu et al., 2006] Gu, Q., Paulose-Ram, R., Dillon, C., and Burt, V. (2006). Antihypertensive medication use among us adults with hypertension. *Circulation*, 113(2):213–221. (Cited on page 63).
- [Guo et al., 2010] Guo, Y., Tong, S., Zhang, Y., Barnett, A. G., Jia, Y., and Pan, X. (2010). The relationship between particulate air pollution and emergency hospital visits for hypertension in beijing, china. *Science of the total environment*, 408(20):4446–4450. (Cited on page 52).
- [Gupta et al., 2013] Gupta, N. et al. (2013). Artificial neural network. *Network and Complex Systems*, 3(1):24–28. (Cited on page 81).
- [Hall, 2000] Hall, J. E. (2000). Pathophysiology of obesity hypertension. *Current hypertension reports*, 2(2):139–147. (Cited on page 51).
- [Hall et al., 1999] Hall, J. E., Brands, M. W., and Henegar, J. R. (1999). Mechanisms of hypertension and kidney disease in obesity. *Annals of the New York Academy of Sciences*, 892(1):91–107. (Cited on page 51).
- [Hamet et al., 1998] Hamet, P., Pausova, Z., Adarichev, V., Adaricheva, K., and Tremblay, J. (1998). Hypertension: genes and environment. *Journal of hypertension*, 16(4):397–418. (Cited on page 56).

- [Han et al., 2016] Han, L., Liu, Y., Duan, S., Perry, B., Li, W., and He, Y. (2016). Dna methylation and hypertension: emerging evidence and challenges. *Briefings in functional genomics*, page elw014. (Cited on page 94).
- [Hastie et al., 2009] Hastie, T., Tibshirani, R., Friedman, J., Hastie, T., Tibshirani, R., and Friedman, J. (2009). Overview of supervised learning. *The elements of statistical learning: Data mining, inference, and prediction*, pages 9–41. (Cited on page 80).
- [He and MacGregor, 2004] He, F. J. and MacGregor, G. A. (2004). Plasma sodium and hypertension. *Kidney international*, 66(6):2454–2466. (Cited on page 51).
- [Heydarian et al., 2022] Heydarian, M., Doyle, T. E., and Samavi, R. (2022). Mlcm: Multi-label confusion matrix. *IEEE Access*, 10:19083–19095. (Cited on page 86).
- [Hibino et al., 2022] Hibino, M., Otaki, Y., Kobeissi, E., Pan, H., Hibino, H., Taddese, H., Majeed, A., Verma, S., Konta, T., Yamagata, K., et al. (2022). Blood pressure, hypertension, and the risk of aortic dissection incidence and mortality: results from the j-sch study, the uk biobank study, and a meta-analysis of cohort studies. *Circulation*, 145(9):633–644. (Cited on page 92).
- [Hishikawa et al., 2020] Hishikawa, A., Hayashi, K., Yoshimoto, N., Nakamichi, R., Homma, K., and Itoh, H. (2020). Dna damage and expression of dna methylation modulators in urine-derived cells of patients with hypertension and diabetes. *Scientific reports*, 10(1):1–8. (Cited on page 93).
- [Holmes Jr et al., 2019] Holmes Jr, L., Lim, A., Comeaux, C. R., Dabney, K. W., and Okundaye, O. (2019). Dna methylation of candidate genes (ace ii, ifn- γ , agtr 1, ckg, add1, scn1b and tlr2) in essential hypertension: a systematic review and quantitative evidence synthesis. *International Journal of Environmental Research and Public Health*, 16(23):4829. (Cited on page 93).
- [Hopfield, 1988] Hopfield, J. J. (1988). Artificial neural networks. *IEEE Circuits and Devices Magazine*, 4(5):3–10. (Cited on page 95).

- [Huang, 2009] Huang, Y. (2009). Advances in artificial neural networks—methodological development and application. *Algorithms*, 2(3):973–1007. (Cited on page 84).
- [Islam, 2017] Islam, M. S. (2017). *Hypertension: from basic research to clinical practice*. Springer. (Cited on pages 93 and 138).
- [Jain et al., 1996] Jain, A. K., Mao, J., and Mohiuddin, K. M. (1996). Artificial neural networks: A tutorial. *Computer*, 29(3):31–44. (Cited on page 81).
- [Jeltsch and Jurkowska, 2014] Jeltsch, A. and Jurkowska, R. Z. (2014). New concepts in dna methylation. *Trends in biochemical sciences*, 39(7):310–318. (Cited on page 27).
- [Jiang et al., 2016] Jiang, S.-Z., Lu, W., Zong, X.-F., Ruan, H.-Y., and Liu, Y. (2016). Obesity and hypertension. *Experimental and therapeutic medicine*, 12(4):2395–2399. (Cited on page 51).
- [Jin et al., 2015] Jin, S.-G., Xiong, W., Wu, X., Yang, L., and Pfeifer, G. P. (2015). The dna methylation landscape of human melanoma. *Genomics*, 106(6):322–330. (Cited on page 68).
- [Johnson, 1997] Johnson, A. G. (1997). Nsaids and increased blood pressure: what is the clinical significance? *Drug safety*, 17:277–289. (Cited on page 52).
- [Jones et al., 2013] Jones, A., Teschendorff, A. E., Li, Q., Hayward, J. D., Kannan, A., Mould, T., West, J., Zikan, M., Cibula, D., Fiegl, H., et al. (2013). Role of dna methylation and epigenetic silencing of *hand2* in endometrial cancer development. *PLoS medicine*, 10(11):e1001551. (Cited on page 69).
- [Jones et al., 2015] Jones, M. J., Goodman, S. J., and Kobor, M. S. (2015). Dna methylation and healthy human aging. *Aging cell*, 14(6):924–932. (Cited on page 94).
- [Kanbay et al., 2008] Kanbay, M., Turgut, F., Erkmen Uyar, M., Akcay, A., and Covic, A. (2008). Causes and mechanisms of nondipping hypertension. *Clinical and experimental hypertension*, 30(7):585–597. (Cited on page 51).

- [Kannel, 1989] Kannel, W. B. (1989). Risk factors in hypertension. *Journal of cardiovascular pharmacology*, 13:S4–10. (Cited on page 92).
- [Kantarjian and Yu, 2015] Kantarjian, H. and Yu, P. P. (2015). Artificial intelligence, big data, and cancer. *JAMA oncology*, 1(5):573–574. (Cited on page 28).
- [Karlić et al., 2010] Karlić, R., Chung, H.-R., Lasserre, J., Vlahoviček, K., and Vingron, M. (2010). Histone modification levels are predictive for gene expression. *Proceedings of the National Academy of Sciences*, 107(7):2926–2931. (Cited on page 73).
- [Karppanen and Mervaala, 2006] Karppanen, H. and Mervaala, E. (2006). Sodium intake and hypertension. *Progress in cardiovascular diseases*, 49(2):59–75. (Cited on page 53).
- [Kassambara, 2017] Kassambara, A. (2017). *Practical guide to cluster analysis in R: Unsupervised machine learning*, volume 1. Sthda. (Cited on page 88).
- [Kirabo, 2017] Kirabo, A. (2017). A new paradigm of sodium regulation in inflammation and hypertension. *American Journal of Physiology-Regulatory, Integrative and Comparative Physiology*, 313(6):R706–R710. (Cited on page 51).
- [Klag et al., 2002] Klag, M. J., Wang, N.-Y., Meoni, L. A., Brancati, F. L., Cooper, L. A., Liang, K.-Y., Young, J. H., and Ford, D. E. (2002). Coffee intake and risk of hypertension: the johns hopkins precursors study. *Archives of Internal Medicine*, 162(6):657–662. (Cited on page 55).
- [Kondo, 2009] Kondo, Y. (2009). Epigenetic cross-talk between dna methylation and histone modifications in human cancers. *Yonsei medical journal*, 50(4):455–463. (Cited on page 68).
- [Kotsis et al., 2010] Kotsis, V., Stabouli, S., Papakatsika, S., Rizos, Z., and Parati, G. (2010). Mechanisms of obesity-induced hypertension. *Hypertension research*, 33(5):386–393. (Cited on page 51).

- [Kreutz et al., 2020] Kreutz, R., Algharably, E. A. E.-H., Azizi, M., Dobrowolski, P., Guzik, T., Januszewicz, A., Persu, A., Prejbisz, A., Riemer, T. G., Wang, J.-G., et al. (2020). Hypertension, the renin–angiotensin system, and the risk of lower respiratory tract infections and lung injury: implications for covid-19: European society of hypertension covid-19 task force review of evidence. *Cardiovascular research*, 116(10):1688–1699. (Cited on page 42).
- [Krogh, 2008] Krogh, A. (2008). What are artificial neural networks? *Nature biotechnology*, 26(2):195–197. (Cited on page 81).
- [Kulis and Esteller, 2010] Kulis, M. and Esteller, M. (2010). Dna methylation and cancer. *Advances in genetics*, 70:27–56. (Cited on page 94).
- [Kulkarni et al., 1998] Kulkarni, S., O’Farrell, I., Erasi, M., and Kochar, M. (1998). Stress and hypertension. *WMJ: official publication of the State Medical Society of Wisconsin*, 97(11):34–38. (Cited on page 52).
- [Kusunose et al., 2020] Kusunose, K., Abe, T., Haga, A., Fukuda, D., Yamada, H., Harada, M., and Sata, M. (2020). A deep learning approach for assessment of regional wall motion abnormality from echocardiographic images. *Cardiovascular Imaging*, 13(2.Part_1):374–381. (Cited on page 95).
- [Lasseigne and Brooks, 2018] Lasseigne, B. N. and Brooks, J. D. (2018). The role of dna methylation in renal cell carcinoma. *Molecular diagnosis & therapy*, 22(4):431–442. (Cited on page 68).
- [Laurent, 2004] Laurent, S. (2004). Guidelines from the british hypertension society. (Cited on pages 40 and 44).
- [Li et al., 2020] Li, L., Yang, A., He, X., Liu, J., Ma, Y., Niu, J., and Luo, B. (2020). Indoor air pollution from solid fuels and hypertension: A systematic review and meta-analysis. *Environmental Pollution*, 259:113914. (Cited on page 52).

- [Lin, 2017] Lin, J.-W. (2017). Artificial neural network related to biological neuron network: a review. *Advanced Studies in Medical Sciences*, 5(1):55–62. (Cited on page 82).
- [Lindheimer et al., 2008] Lindheimer, M. D., Taler, S. J., and Cunningham, F. G. (2008). Hypertension in pregnancy. *Journal of the American Society of Hypertension*, 2(6):484–494. (Cited on page 92).
- [Liu and Liu, 2011] Liu, B. and Liu, B. (2011). *Supervised learning*. Springer. (Cited on page 80).
- [Luft and Weinberger, 1982] Luft, F. C. and Weinberger, M. H. (1982). Sodium intake and essential hypertension. *Hypertension*, 4(5-pt_2):III14. (Cited on page 53).
- [MacGregor et al., 1989] MacGregor, G., Sagnella, G., Markandu, N., Singer, D., and Cappuccio, F. (1989). Double-blind study of three sodium intakes and long-term effects of sodium restriction in essential hypertension. *The Lancet*, 334(8674):1244–1247. (Cited on page 54).
- [Maind et al., 2014] Maind, S. B., Wankar, P., et al. (2014). Research paper on basic of artificial neural network. *International Journal on Recent and Innovation Trends in Computing and Communication*, 2(1):96–100. (Cited on page 82).
- [Mannucci and Ancona, 2021] Mannucci, P. M. and Ancona, C. (2021). Noise and air pollution as triggers of hypertension. *European Heart Journal*, 42(21):2085–2087. (Cited on page 52).
- [Marini, 2009] Marini, F. (2009). Artificial neural networks in foodstuff analyses: Trends and perspectives a review. *Analytica Chimica Acta*, 635(2):121–131. (Cited on page 84).
- [Mein et al., 2004] Mein, C. A., Caulfield, M. J., Dobson, R. J., and Munroe, P. B. (2004). Genetics of essential hypertension. *Human molecular genetics*, 13(suppl_1):R169–R175. (Cited on page 57).

- [Menendez et al., 2016] Menendez, E., Delgado, E., Fernandez-Vega, F., Prieto, M. A., Bordiu, E., Calle, A., Carmena, R., Castano, L., Catala, M., Franch, J., et al. (2016). Prevalence, diagnosis, treatment, and control of hypertension in Spain. results of the di@ bet. es study. *Revista Española de Cardiología (English Edition)*, 69(6):572–578. (Cited on page 49).
- [Messerli et al., 2018] Messerli, F. H., Bangalore, S., Bavishi, C., and Rimoldi, S. F. (2018). Angiotensin-converting enzyme inhibitors in hypertension: to use or not to use? *Journal of the American College of Cardiology*, 71(13):1474–1482. (Cited on page 64).
- [Messerli et al., 2007] Messerli, F. H., Williams, B., and Ritz, E. (2007). Essential hypertension. *The Lancet*, 370(9587):591–603. (Cited on page 91).
- [Millis, 2011] Millis, R. M. (2011). Epigenetics and hypertension. *Current hypertension reports*, 13:21–28. (Cited on page 138).
- [Mitchell, 1997] Mitchell, T. M. (1997). Artificial neural networks. *Machine learning*, 45(81):127. (Cited on pages 81 and 95).
- [Moore, 2005] Moore, J. (2005). Hypertension: catching the silent killer. *The Nurse Practitioner*, 30(10):16–35. (Cited on page 27).
- [Moore and Williams, 2002] Moore, J. H. and Williams, S. M. (2002). New strategies for identifying gene-gene interactions in hypertension. *Annals of medicine*, 34(2):88–95. (Cited on page 56).
- [Moore et al., 2013] Moore, L. D., Le, T., and Fan, G. (2013). Dna methylation and its basic function. *Neuropsychopharmacology*, 38(1):23–38. (Cited on page 94).
- [Morrison et al., 2007] Morrison, A., Rosen Ramey, D., van Adelsberg, J., and Watson, D. J. (2007). Systematic review of trials of the effect of continued use of oral non-selective nsaid on blood pressure and hypertension. *Current medical research and opinion*, 23(10):2395–2404. (Cited on page 52).

- [Münzel and Sørensen, 2017] Münzel, T. and Sørensen, M. (2017). Noise pollution and arterial hypertension. *European Cardiology Review*, 12(1):26. (Cited on page 52).
- [Mutasa et al., 2020] Mutasa, S., Sun, S., and Ha, R. (2020). Understanding artificial intelligence based radiology studies: What is overfitting? *Clinical imaging*, 65:96–99. (Cited on page 95).
- [Nasteski, 2017] Nasteski, V. (2017). An overview of the supervised machine learning methods. *Horizons. b*, 4:51–62. (Cited on page 81).
- [Nawi et al., 2013] Nawi, N. M., Atomi, W. H., and Rehman, M. Z. (2013). The effect of data pre-processing on optimized training of artificial neural networks. *Procedia Technology*, 11:32–39. (Cited on page 81).
- [Nguyen et al., 2022] Nguyen, T. M., Le, H. L., Hwang, K.-B., Hong, Y.-C., and Kim, J. H. (2022). Predicting high blood pressure using dna methylome-based machine learning models. *Biomedicines*, 10(6):1406. (Cited on pages 94 and 138).
- [Nowacka-Zawisza and Wiśnik, 2017] Nowacka-Zawisza, M. and Wiśnik, E. (2017). Dna methylation and histone modifications as epigenetic regulation in prostate cancer. *Oncology reports*, 38(5):2587–2596. (Cited on page 68).
- [Nuotio et al., 2022] Nuotio, M.-L., Sáñez Tähtisalo, H., Lahtinen, A., Donner, K., Fyhrquist, F., Perola, M., Kontula, K. K., and Hiltunen, T. P. (2022). Pharmacoepigenetics of hypertension: genome-wide methylation analysis of responsiveness to four classes of antihypertensive drugs using a double-blind crossover study design. *Epigenetics*, 17(11):1432–1445. (Cited on page 93).
- [Ogah and Rayner, 2013] Ogah, O. S. and Rayner, B. L. (2013). Recent advances in hypertension in sub-saharan africa. *Heart*, 99(19):1390–1397. (Cited on page 46).
- [O’Leary, 2013] O’Leary, D. E. (2013). Artificial intelligence and big data. *IEEE intelligent systems*, 28(2):96–99. (Cited on page 28).

- [Paffenbarger et al., 1991] Paffenbarger, R. S., Jung, D. L., Leung, R. W., and Hyde, R. T. (1991). Physical activity and hypertension: an epidemiological view. *Annals of medicine*, 23(3):319–327. (Cited on page 51).
- [Peterson and Laniel, 2004] Peterson, C. L. and Laniel, M.-A. (2004). Histones and histone modifications. *Current Biology*, 14(14):R546–R551. (Cited on page 73).
- [Poulter et al., 2020] Poulter, N. R., Borghi, C., Parati, G., Pathak, A., Toli, D., Williams, B., and Schmieder, R. E. (2020). Medication adherence in hypertension. *Journal of hypertension*, 38(4):579–587. (Cited on page 65).
- [Puddu et al., 2023] Puddu, P. E., Menotti, A., Jacobs Jr, D. R., Adachi, H., Kafatos, A., and Tolonen, H. (2023). Cardiovascular risk factors predict age at death in 60-year follow-up of the seven countries study. *Aging Clinical and Experimental Research*, 35(1):193–202. (Cited on page 92).
- [Rabault et al., 2019] Rabault, J., Kuchta, M., Jensen, A., Réglade, U., and Cerardi, N. (2019). Artificial neural networks trained through deep reinforcement learning discover control strategies for active flow control. *Journal of fluid mechanics*, 865:281–302. (Cited on page 94).
- [Ram, 2010] Ram, C. V. S. (2010). Beta-blockers in hypertension. *The American journal of cardiology*, 106(12):1819–1825. (Cited on page 63).
- [Reitz et al., 2007] Reitz, C., Tang, M.-X., Manly, J., Mayeux, R., and Luchsinger, J. A. (2007). Hypertension and the risk of mild cognitive impairment. *Archives of neurology*, 64(12):1734–1740. (Cited on page 92).
- [Richardson, 2003] Richardson, B. (2003). Impact of aging on dna methylation. *Ageing research reviews*, 2(3):245–261. (Cited on page 94).
- [Rocchini, 2002] Rocchini, A. P. (2002). Obesity hypertension. *American journal of hypertension*, 15(S2):50S–52S. (Cited on page 51).

- [Rottach et al., 2009] Rottach, A., Leonhardt, H., and Spada, F. (2009). Dna methylation-mediated epigenetic control. *Journal of cellular biochemistry*, 108(1):43–51. (Cited on page 70).
- [Roush and Sica, 2016] Roush, G. C. and Sica, D. A. (2016). Diuretics for hypertension: a review and update. *American journal of hypertension*, 29(10):1130–1137. (Cited on page 65).
- [Safar et al., 2009] Safar, M. E., Temmar, M., Kakou, A., Lacolley, P., and Thornton, S. N. (2009). Sodium intake and vascular stiffness in hypertension. *Hypertension*, 54(2):203–209. (Cited on page 53).
- [Sahin and Koyuncu, 2012] Sahin, I. and Koyuncu, I. (2012). Design and implementation of neural networks neurons with radbas, logsig, and tansig activation functions on fpga. *Elektronika ir elektrotechnika*, 120(4):51–54. (Cited on page 84).
- [Saravanan and Sujatha, 2018] Saravanan, R. and Sujatha, P. (2018). A state of art techniques on machine learning algorithms: a perspective of supervised learning approaches in data classification. In *2018 Second international conference on intelligent computing and control systems (ICICCS)*, pages 945–949. IEEE. (Cited on page 81).
- [Saritas and Yasar, 2019] Saritas, M. M. and Yasar, A. (2019). Performance analysis of ann and naive bayes classification algorithm for data classification. *International journal of intelligent systems and applications in engineering*, 7(2):88–91. (Cited on page 88).
- [Savoia et al., 2021] Savoia, C., Volpe, M., and Kreutz, R. (2021). Hypertension, a moving target in covid-19: current views and perspectives. *Circulation Research*, 128(7):1062–1079. (Cited on page 42).
- [Sceusi et al., 2011] Sceusi, E. L., Loose, D. S., and Wray, C. J. (2011). Clinical implications of dna methylation in hepatocellular carcinoma. *Hpb*, 13(6):369–376. (Cited on page 68).

- [Schinke et al., 2010] Schinke, C., Mo, Y., Yu, Y., Amiri, K., Sosman, J., Grealley, J., and Verma, A. (2010). Aberrant dna methylation in malignant melanoma. *Melanoma research*, 20(4):253–265. (Cited on page 68).
- [Schoofs et al., 2014] Schoofs, T., Berdel, W., and Müller-Tidow, C. (2014). Origins of aberrant dna methylation in acute myeloid leukemia. *Leukemia*, 28(1):1–14. (Cited on page 68).
- [Shams et al., 2022] Shams, E., Kamalumpundi, V., Peterson, J., Gismondi, R. A., Oigman, W., and de Gusmão Correia, M. L. (2022). Highlights of mechanisms and treatment of obesity-related hypertension. *Journal of human hypertension*, 36(9):785–793. (Cited on page 92).
- [Shenoy et al., 2015] Shenoy, N., Vallumsetla, N., Zou, Y., Galeas, J. N., Shrivastava, M., Hu, C., Susztak, K., and Verma, A. (2015). Role of dna methylation in renal cell carcinoma. *Journal of hematology & oncology*, 8(1):1–13. (Cited on page 68).
- [Sietsma and Dow, 1991] Sietsma, J. and Dow, R. J. (1991). Creating artificial neural networks that generalize. *Neural networks*, 4(1):67–79. (Cited on page 81).
- [Sivanandarajah et al., 2022] Sivanandarajah, P., Wu, H., Bajaj, N., Khan, S., and Ng, F. S. (2022). Is machine learning the future for atrial fibrillation screening? *Cardiovascular Digital Health Journal*. (Cited on page 95).
- [Slowik and Bialko, 2008] Slowik, A. and Bialko, M. (2008). Training of artificial neural networks using differential evolution algorithm. In *2008 conference on human system interactions*, pages 60–65. IEEE. (Cited on page 81).
- [Sowers et al., 2001] Sowers, J. R., Epstein, M., and Frohlich, E. D. (2001). Diabetes, hypertension, and cardiovascular disease: an update. *Hypertension*, 37(4):1053–1059. (Cited on page 91).

- [Staessen et al., 2003] Staessen, J. A., Wang, J., Bianchi, G., and Birkenhäger, W. H. (2003). Essential hypertension. *The Lancet*, 361(9369):1629–1641. (Cited on pages 51 and 91).
- [Steffen et al., 2012] Steffen, M., Kuhle, C., Hensrud, D., Erwin, P. J., and Murad, M. H. (2012). The effect of coffee consumption on blood pressure and the development of hypertension: a systematic review and meta-analysis. *Journal of hypertension*, 30(12):2245–2254. (Cited on page 55).
- [Stojanovic et al., 2009] Stojanovic, M., Goldner, B., and Ivkovic, D. (2009). Renal cell carcinoma and arterial hypertension. *Clinical and experimental nephrology*, 13:295–299. (Cited on page 116).
- [Stoll et al., 2018] Stoll, S., Wang, C., and Qiu, H. (2018). Dna methylation and histone modification in hypertension. *International journal of molecular sciences*, 19(4):1174. (Cited on page 93).
- [Sudano et al., 2010] Sudano, I., Flammer, A. J., Périat, D., Enseleit, F., Hermann, M., Wolfrum, M., Hirt, A., Kaiser, P., Hurlimann, D., Neidhart, M., et al. (2010). Acetaminophen increases blood pressure in patients with coronary artery disease. *Circulation*, 122(18):1789–1796. (Cited on page 52).
- [Surma and Oparil, 2021] Surma, S. and Oparil, S. (2021). Coffee and arterial hypertension. *Current hypertension reports*, 23(7):38. (Cited on page 55).
- [Susmaga, 2004] Susmaga, R. (2004). Confusion matrix visualization. In *Intelligent Information Processing and Web Mining: Proceedings of the International IIS: IIPWM '04 Conference held in Zakopane, Poland, May 17–20, 2004*, pages 107–116. Springer. (Cited on page 86).
- [Szyf et al., 2004] Szyf, M., Pakneshan, P., and Rabbani, S. A. (2004). Dna methylation and breast cancer. *Biochemical pharmacology*, 68(6):1187–1197. (Cited on page 68).

- [Tao and Freudenheim, 2010] Tao, M. H. and Freudenheim, J. L. (2010). Dna methylation in endometrial cancer. *Epigenetics*, 5(6):491–498. (Cited on page 69).
- [Tischoff and Tannapfel, 2008] Tischoff, I. and Tannapfel, A. (2008). Dna methylation in hepatocellular carcinoma. *World journal of gastroenterology: WJG*, 14(11):1741. (Cited on page 68).
- [Tocci et al., 2015] Tocci, G., Battistoni, A., Passerini, J., Musumeci, M. B., Francia, P., Ferrucci, A., and Volpe, M. (2015). Calcium channel blockers and hypertension. *Journal of cardiovascular pharmacology and therapeutics*, 20(2):121–130. (Cited on page 64).
- [Tran-Ngoc et al., 2019] Tran-Ngoc, H., Khatir, S., De Roeck, G., Bui-Tien, T., and Wahab, M. A. (2019). An efficient artificial neural network for damage detection in bridges and beam-like structures by improving training parameters using cuckoo search algorithm. *Engineering Structures*, 199:109637. (Cited on page 94).
- [Tsou et al., 2002] Tsou, J. A., Hagen, J. A., Carpenter, C. L., and Laird-Offringa, I. A. (2002). Dna methylation analysis: a powerful new tool for lung cancer diagnosis. *Oncogene*, 21(35):5450–5461. (Cited on page 68).
- [Tu, 1996] Tu, J. V. (1996). Advantages and disadvantages of using artificial neural networks versus logistic regression for predicting medical outcomes. *Journal of clinical epidemiology*, 49(11):1225–1231. (Cited on page 79).
- [Tufaner et al., 2017] Tufaner, F., Avşar, Y., and Gönüllü, M. T. (2017). Modeling of biogas production from cattle manure with co-digestion of different organic wastes using an artificial neural network. *Clean Technologies and Environmental Policy*, 19:2255–2264. (Cited on page 84).
- [Turana et al., 2021] Turana, Y., Tengkwawan, J., Chia, Y. C., Nathaniel, M., Wang, J.-G., Sukonthasarn, A., Chen, C.-H., Minh, H. V., Buranakitjaroen, P., Shin, J., et al. (2021). Hypertension and stroke in asia: A comprehensive review from hope asia. *The Journal of Clinical Hypertension*, 23(3):513–521. (Cited on pages 19 and 50).

- [Twagirumukiza et al., 2011] Twagirumukiza, M., De Bacquer, D., Kips, J. G., de Backer, G., Vander Stichele, R., and Van Bortel, L. M. (2011). Current and projected prevalence of arterial hypertension in sub-saharan africa by sex, age and habitat: an estimate from population studies. *Journal of hypertension*, 29(7):1243–1252. (Cited on page 46).
- [Uhrig, 1995] Uhrig, R. E. (1995). Introduction to artificial neural networks. In *Proceedings of IECON'95-21st Annual Conference on IEEE Industrial Electronics*, volume 1, pages 33–37. IEEE. (Cited on page 79).
- [Vaissière et al., 2008] Vaissière, T., Sawan, C., and Herceg, Z. (2008). Epigenetic interplay between histone modifications and dna methylation in gene silencing. *Mutation Research/Reviews in Mutation Research*, 659(1-2):40–48. (Cited on page 68).
- [Verberk et al., 2008] Verberk, W. J., Kessels, A. G., and De Leeuw, P. W. (2008). Prevalence, causes, and consequences of masked hypertension: a meta-analysis. *American journal of hypertension*, 21(9):969–975. (Cited on page 51).
- [Viridis et al., 2010] Viridis, A., Giannarelli, C., Fritsch Neves, M., Taddei, S., and Ghiadoni, L. (2010). Cigarette smoking and hypertension. *Current pharmaceutical design*, 16(23):2518–2525. (Cited on page 51).
- [Wang et al., 2019] Wang, G., Zhang, Y., Ye, X., and Mou, X. (2019). Artificial neural networks. In *Machine Learning for Tomographic Imaging*. IOP Publishing. (Cited on page 81).
- [Wang et al., 2015] Wang, J., Gong, L., Tan, Y., Hui, R., and Wang, Y. (2015). Hypertensive epigenetics: from dna methylation to micrnas. *Journal of human hypertension*, 29(10):575–582. (Cited on page 93).
- [Weaver, 2013] Weaver, C. M. (2013). Potassium and health. *Advances in Nutrition*, 4(3):368S–377S. (Cited on page 51).

- [Weir et al., 2000] Weir, M. R., Maibach, E. W., Bakris, G. L., Black, H. R., Chawla, P., Messerli, F. H., Neutel, J. M., and Weber, M. A. (2000). Implications of a health lifestyle and medication analysis for improving hypertension control. *Archives of internal medicine*, 160(4):481–490. (Cited on page 63).
- [White, 1989] White, H. (1989). Learning in artificial neural networks: A statistical perspective. *Neural computation*, 1(4):425–464. (Cited on page 79).
- [Wiysongee et al., 2017] Wiysongee, C. S., Bradley, H. A., Volmink, J., Mayosi, B. M., and Opie, L. H. (2017). Beta-blockers for hypertension. *Cochrane database of systematic reviews*, (1). (Cited on page 63).
- [Wockner et al., 2014] Wockner, L. F., Noble, E. P., Lawford, B. R., Young, R. M., Morris, C., Whitehall, V., and Voisey, J. (2014). Genome-wide dna methylation analysis of human brain tissue from schizophrenia patients. *Translational psychiatry*, 4(1):e339–e339. (Cited on page 94).
- [Wolf-Maier et al., 2003] Wolf-Maier, K., Cooper, R. S., Banegas, J. R., Giampaoli, S., Hense, H.-W., Joffres, M., Kastarinen, M., Poulter, N., Primatesta, P., Rodríguez-Artalejo, F., et al. (2003). Hypertension prevalence and blood pressure levels in 6 european countries, canada, and the united states. *Jama*, 289(18):2363–2369. (Cited on page 47).
- [Wu et al., 2019a] Wu, J., Gu, Y., Xiao, Y., Xia, C., Li, H., Kang, Y., Sun, J., Shao, Z., Lin, Z., and Zhao, X. (2019a). Characterization of dna methylation associated gene regulatory networks during stomach cancer progression. *Frontiers in Genetics*, 9:711. (Cited on page 68).
- [Wu et al., 2017] Wu, J., Xiao, Y., Xia, C., Yang, F., Li, H., Shao, Z., Lin, Z., and Zhao, X. (2017). Identification of biomarkers for predicting lymph node metastasis of stomach cancer using clinical dna methylation data. *Disease Markers*, 2017. (Cited on page 68).

- [Wu et al., 2019b] Wu, Y., Deng, L., Li, G., Zhu, J., Xie, Y., and Shi, L. (2019b). Direct training for spiking neural networks: Faster, larger, better. In *Proceedings of the AAAI conference on artificial intelligence*, volume 33, pages 1311–1318. (Cited on page 94).
- [Yang et al., 2001] Yang, X., Yan, L., and Davidson, N. E. (2001). Dna methylation in breast cancer. *Endocrine-related cancer*, 8(2):115–127. (Cited on page 68).
- [Ying, 2019] Ying, X. (2019). An overview of overfitting and its solutions. In *Journal of physics: Conference series*, volume 1168, page 022022. IOP Publishing. (Cited on page 95).
- [Ylitalo et al., 2021] Ylitalo, E. B., Thysell, E., Landfors, M., Brattsand, M., Jernberg, E., Crnalic, S., Widmark, A., Hultdin, M., Bergh, A., Degerman, S., et al. (2021). A novel dna methylation signature is associated with androgen receptor activity and patient prognosis in bone metastatic prostate cancer. *Clinical Epigenetics*, 13(1):133. (Cited on page 68).
- [Zhang et al., 2021] Zhang, Y., Sun, Z., Jia, J., Du, T., Zhang, N., Tang, Y., Fang, Y., and Fang, D. (2021). Overview of histone modification. *Histone Mutations and Cancer*, pages 1–16. (Cited on page 73).
- [Zhang et al., 2011] Zhang, Z., Hu, G., Caballero, B., Appel, L., and Chen, L. (2011). Habitual coffee consumption and risk of hypertension: a systematic review and meta-analysis of prospective observational studies. *The American journal of clinical nutrition*, 93(6):1212–1219. (Cited on page 55).
- [Zhao et al., 2022a] Zhao, L., Li, Y., Yi, W., Yan, K., Yang, C., Radhakrishnan, S., Li, R., Tan, R., Fan, G., Dai, M., et al. (2022a). The clinical and bioinformatics analysis for the role of antihypertension drugs on mortality among patients with hypertension hospitalized with covid-19. *Journal of Medical Virology*, 94(10):4727–4734. (Cited on page 92).

- [Zhao et al., 2022b] Zhao, W., Gao, F., Lv, L., and Chen, X. (2022b). The interaction of hypertension and homocysteine increases the risk of mortality among middle-aged and older population in the united states. *Journal of Hypertension*, 40(2):254–263. (Cited on page 92).
- [Zhu et al., 2021] Zhu, J., Chen, N., Zhou, M., Guo, J., Zhu, C., Zhou, J., Ma, M., and He, L. (2021). Calcium channel blockers versus other classes of drugs for hypertension. *Cochrane database of systematic reviews*, (10). (Cited on page 64).
- [ZHU, 2005] ZHU, J. D. (2005). The altered dna methylation pattern and its implications in liver cancer. *Cell research*, 15(4):272–280. (Cited on page 68).
- [Zilbermint et al., 2019] Zilbermint, M., Hannah-Shmouni, F., and Stratakis, C. A. (2019). Genetics of hypertension in african americans and others of african descent. *International journal of molecular sciences*, 20(5):1081. (Cited on page 57).
- [Zöchbauer-Müller et al., 2002] Zöchbauer-Müller, S., Minna, J. D., and Gazdar, A. F. (2002). Aberrant dna methylation in lung cancer: biological and clinical implications. *The oncologist*, 7(5):451–457. (Cited on page 68).

Apéndice A

Certificates

A.1 Epigenetic signatures in hypertension. Published in: Journal of Personalized Medicine. Q2.



Journal of
Personalized
Medicine



Article

Epigenetic Signatures in Hypertension

Gerardo Alfonso Perez *  and Victor Delgado Martinez

Facultad Medicina, Universidad Complutense Madrid, 28040 Madrid, Spain

* Correspondence: geraalfo@ucm.es or ga284@cantab.net

Abstract: Clear epigenetic signatures were found in hypertensive and pre-hypertensive patients using DNA methylation data and neural networks in a classification algorithm. It is shown how by selecting an appropriate subset of CpGs it is possible to achieve a mean accuracy classification of 86% for distinguishing control and hypertensive (and pre-hypertensive) patients using only 2239 CpGs. Furthermore, it is also possible to obtain a statistically comparable model achieving an 83% mean accuracy using only 22 CpGs. Both of these approaches represent a substantial improvement over using the entire amount of available CpGs, which resulted in the neural network not generating accurate classifications. An optimization approach is followed to select the CpGs to be used as the base for a model distinguishing between hypertensive and pre-hypertensive individuals. It is shown that it is possible to find methylation signatures using machine learning techniques, which can be applied to distinguish between control (healthy) individuals, pre-hypertensive individuals and hypertensive individuals, illustrating an associated epigenetic impact. Identifying epigenetic signatures might lead to more targeted treatments for patients in the future.

Keywords: hypertensive; pre-hypertensive; machine learning

Figura A.1: Epigenetic signatures in hypertension.

A.2 Huellas de metilación de ADN en tratamientos de radioterapia de leucemia mieloide aguda.



Buenos días **Gerardo**,

Desde la Secretaría Técnica del **8º Congreso Conjunto SEFM-SEPR** que se celebrará en Oviedo el 23 al 26 de mayo de 2023, nos ponemos en contacto con usted para confirmarle que, tras revisión por parte del Comité Científico, su comunicación: **Huellas de metilación de ADN en tratamientos de radioterapia de leucemia mieloide aguda** ha sido aceptada como **PÓSTER** en el Área Temática: **RADIOTERAPIA Dosimetría de los haces de radiación**

Para la realización de su póster deberá utilizar la plantilla que puede descargar pinchando [aquí](#). Recuerde seguir las instrucciones que en ella se indican.

La presentación de pósteres se realizará únicamente en formato digital: será indispensable que suba la plantilla completada en formato PDF a través de la plataforma de gestión de pósteres online antes del **20 de mayo de 2023**.

Los próximos días se pondrán en contacto con usted desde el Soporte para facilitarle el enlace de acceso y sus claves a la PLATAFORMA ONLINE DE POSTERS. En caso de haber enviado varios trabajos, todos aparecerán en su perfil de la plataforma.

Además, le solicitamos que revise por favor los datos que nos constan (título, autores y resumen) en su [área personal de inscripciones y comunicaciones](#), para verificar que son correctos.

Le recordamos que es indispensable que la persona que presente la comunicación tramite su inscripción, de no ser así, procederemos a comunicarlo al Comité Científico, el cual, según normativa, podrá proceder a su anulación.

Por último, le informamos que en <https://congresosefmsepr.es/oviedo2023> dispone de información actualizada del Congreso.

Sin otro particular, aprovechamos la ocasión para ponernos a su disposición ante cualquier consulta que pueda surgirle, dirigiéndose a congresosefmsepr@cevents.es

Un saludo,

Secretaría Técnica – cevents -

Tlf. 960 914 545 congresosefmsepr@cevents.es *www.cevents.es

Figura A.2: 8 Congreso conjunto 24 SEFM—SEPR 19. Radiaciones y energía retos del futuro.

A.3 Identification of Creutzfeldt-Jakob Disease (CJD) through DNA methylation data.



Dear Dr Gerardo Alfonso Perez,

on behalf of the Scientific Programme Committee, I am delighted to inform you that your abstract titled "Identification of Creutzfeldt-Jakob Disease (CJD) through DNA methylation data" has been accepted for poster presentation at the forthcoming WorldLab-EuroMedLab Roma 2023 Congress (21-25 May 2023).

A Poster Code has been assigned to your work: P0269

REGISTRATION

Admission to the poster area and to the scientific sessions is allowed only to registered participants; please make sure you have been registered to the Congress in order to present your poster.

Without full registration, your abstract will not be published or displayed during the Congress.

We remind you that the deadline for the reduced fee registration is 31st March 2023.

Registration rates are as follows:

Full Registration	€660,00 (vat included)
Young Registration (≤35 years)	€330,00 (vat included)

VENUE

The Congress will be held at LA NUVOLA CONGRESS CENTER (Viale Asia, angolo viale Cristoforo Colombo - 00144 Roma, Italy).

POSTER PRESENTATION

Posters will be displayed in electronic format (e-Posters) on interactive totems which will be located in a specific area of the Congress Venue..

All the e-Posters will be visible on each totem. An appropriate search tool will allow participants to search the poster(s) by Code, Topic and Authors. e-Posters will also be available on the Congress App.

TECHNICAL INFORMATION FOR POSTER UPLOAD AND PRESENTATION

In order to display the e-Posters in electronic format, each Presenting Author will be asked to upload the e-Poster(s) in PDF format on an appropriate online platform.

Further instructions regarding the upload will follow by the end of March.

Deadline for e-Poster upload will be 30th April 2023.

ORAL PRESENTATIONS

In case your abstract has been selected also for ORAL PRESENTATION, you will receive a separate message in the coming weeks.

All abstracts, even if selected as ORAL PRESENTATIONS, must be presented as e-Posters as well.

ABSTRACTS

Figura A.3: WorldLab-EuroMedLab Roma 2023 Congress. Poster P0269

A.4 Support vector machine approach to Parkinson identification.



Dear Dr Gerardo Alfonso Perez,

on behalf of the Scientific Programme Committee, I am delighted to inform you that your abstract titled "Support vector machine approach to Parkinson identification" has been accepted for poster presentation at the forthcoming WorldLab-EuroMedLab Roma 2023 Congress (21-25 May 2023).

A Poster Code has been assigned to your work: P0270

REGISTRATION

Admission to the poster area and to the scientific sessions is allowed only to registered participants; please make sure you have been registered to the Congress in order to present your poster. Without full registration, your abstract will not be published or displayed during the Congress.

We remind you that the deadline for the reduced fee registration is 31st March 2023.

Registration rates are as follows:

Full Registration	€660,00 (vat included)
Young Registration (≤35 years)	€330,00 (vat included)

VENUE

The Congress will be held at LA NUVOLA CONGRESS CENTER (Viale Asia, angolo viale Cristoforo Colombo - 00144 Roma, Italy).

POSTER PRESENTATION

Posters will be displayed in electronic format (e-Posters) on interactive totems which will be located in a specific area of the Congress Venue..

All the e-Posters will be visible on each totem. An appropriate search tool will allow participants to search the poster(s) by Code, Topic and Authors. e-Posters will also be available on the Congress App.

TECHNICAL INFORMATION FOR POSTER UPLOAD AND PRESENTATION

In order to display the e-Posters in electronic format, each Presenting Author will be asked to upload the e-Poster(s) in PDF format on an appropriate online platform.

Further instructions regarding the upload will follow by the end of March.

Deadline for e-Poster upload will be 30th April 2023.

ORAL PRESENTATIONS

In case your abstract has been selected also for ORAL PRESENTATION, you will receive a separate message in the coming weeks.

All abstracts, even if selected as ORAL PRESENTATIONS, must be presented as e-Posters as well.

ABSTRACTS

We kindly remind you that all the abstracts will be published on the Congress website: <https://2023roma.org/> and in the online issue of Clinical Chemistry and Laboratory Medicine (CCLM).

Figura A.4: WorldLab-EuroMedLab Roma 2023 Congress. Poster P0270

A.5. INFLUENCIA DEL ANCHO DE LINEA NATURAL EN LA RESPUESTA ESPACIAL EN IMAGEN PRO RESONANCIA MAGNETICA (IRM).

A.5 Influencia del ancho de línea natural en la respuesta espacial en imagen pro resonancia magnetica (IRM).



7º CONGRESO CONJUNTO
23 SEFM SEPR 18
ONLINE 2021
RADIACIONES Y HUMANIDAD
MUCHO MÁS QUE TECNOLOGÍA
131 MAYO - 4 JUNIO 2021

7º Congreso Conjunto SEFM- SEPR. On Line

27 May 2021 to 4 June 2021
On Line

Overview

- Áreas Temáticas
- Áreas y Subáreas Temáticas
- Programa del Congreso
- Inscripción
- Contribution List
- Author List
- Speaker List
- Libro de resúmenes del Congreso

Secretaría Técnica
Contacto
congreso@sefm@online.es
900 51 45 45

Influencia del ancho de línea natural en la respuesta espacial en Imagen por Resonancia Magnética (IRM)

2 Jun 2021, 11:30
5m
Áreas Comunes (0)

Speaker

Gerardo Alfonso Perez (unreadable)

Description

Introducción:
La emisión de ondas electromagnéticas por sistemas oscilantes amortiguados presenta un ancho de línea natural, tanto mayor cuanto mayor es la amortiguación. Hay áreas de la Física en que este ancho de línea natural, descrito por una función de Breit-Wigner, llamada también de Cauchy-Lorentz, hay que tenerlo en cuenta. Es la componente fundamental en la descripción de las resonancias en Física de Partículas Elementales. En espectrometría de rayos x de alta resolución aparece como una modificación al perfil gaussiano de los picos, siendo el perfil una distribución de Voigt, convolución de una distribución Gaussiana y una de Cauchy-Lorentz. Puesto que en IRM hay amortiguación en la emisión, que es fundamental para obtener imágenes para diagnóstico, parece oportuno preguntarse si el efecto de este ancho de línea natural es muy importante, como en la descripción de resonancias, o difícilmente detectable, como en espectrometría de rayos x. Este es el objeto del presente trabajo.

Material:
Se han utilizado conjuntos de valores reales de campo magnético base, gradiente de campo magnético, anchura de corte y tiempos de relajación utilizados en IRM. Para los cálculos se han usado programas de matemáticas asistidas por ordenador.

Método:
Para obtener la respuesta espacial en una dimensión se ha convolucionado el ancho de línea natural, descrito por una distribución de Cauchy-Lorentz determinada por la frecuencia de Larmor asociada al campo magnético base y por los tiempos de relajación, con un filtro

Figura A.5: 7 Congreso conjunto SEFM-SEPR.

Apéndice B

Abreviaturas

A	Adenine
ACE	Angiotensin converting enzyme
AHA	American Heart Association
AI	Artificial Intelligence
AMC	American College of Cardiology
ANN	Artificial Neural Network
AN	Artificial Neuron
API	Application Program Interface
ARB	Angiotensin receptor blockers
BMI	Body Mass Index
BP	Blood Pressure
bp	Base Pair
BSH	British Society of Hypertension
C	Cytosine
CA	Cluster analysis
CCB	Calcium channel blockers
CDC	Centers for Disease Control and Prevention
CJD	Creutzfeldt-Jakob Disease
CI	Confidence Interval
CpG	Cytosine phosphate guanine
DBP	Diastolic Blood Pressure
DNA	Deoxyribonucleic Acid
EFLM	European Federation of Clinical Chemistry and Laboratory Medicine
GEO	Gene Expression Omnibus
G	Guanine

GIS	Geographic Information System
HM	Histone Modification
HTP	Hypertensive population
IF	Impact Factor
IFCC	International Federation of Clinical and Laboratory Medicine
IQ	Interquartile
IRM	Imagen por Resonancia Magnetica
JCR	Journal Citation Report
JPM	Journal of Personalized Medicine
JSE	Japanese Society of Hypertension
Mb	Mega base pairs
MC	Mayo Clinic
MGI	Medicine, General & Internal
ML	Machine Learning
mmHg	millimeters of mercury
NCBI	National Center for Biotechnology Information
NIH	National Library of Medicine
NPV	Negative Predictive Value
NSAID	Non-steroidal anti-inflammatory drug
nt	nucleotide
PHTP	Pre-Hypertensive population
PPV	Positive Predictive Value
PSF	Dispersion de Punto
Q	Quartely
RNA	Ribonucleic Acid
RC	Renal Cancer
SBP	Systolic Blood Pressure
SD	Standard Deviation
SEFM	Sociedad Espanola de Medicina Medica
SEPR	Sociedad Espanola de Proteccion Radiologica
SL	Supervised Learning
SNP	Single Nucleotide Polyformism
SSA	Sub-Saharan Africa
SVM	Support Vector Machine
SW	South West
T	Thymine
UCM	Universidad Complutense Madrid

UL Unsupervised Learning
WHO World Health Organization

Apéndice C

Lista de 2239 CpGs

- cg05661282
- cg11538389
- cg07352586
- cg05879380
- cg04966851
- cg03531512
- cg02993069
- cg09853822
- cg09163702
- cg08937729
- cg08213351
- cg05410283
- cg03077492
- cg00026803
- cg00316875
- cg07991241
- cg00010992
- cg11791670
- cg05650719
- cg07400328
- cg11175310
- cg11186962
- cg10939960
- cg11445797
- cg00579402
- cg05131940
- cg07841463
- cg07594845
- cg00679546
- cg11827402
- cg00086710
- cg11288833
- cg11004323
- cg10856509
- cg00078996
- cg01329973
- cg05060686
- cg01566965
- cg00627347
- cg06136617
- cg10869069
- cg10773309
- cg07795964
- cg11945895
- cg09085259
- cg04945066
- cg03570417
- cg11818631

-
- cg00980410
 - cg00408026
 - cg04876069
 - cg06503255
 - cg02251754
 - cg01341170
 - cg10112672
 - cg07117087
 - cg02523839
 - cg02723533
 - cg10731073
 - cg02478731
 - cg05575921
 - cg01148193
 - cg05270224
 - cg03550075
 - cg07324729
 - cg00029825
 - cg11170424
 - cg01236565
 - cg09533178
 - cg11151929
 - cg02962892
 - cg01390419
 - cg04948941
 - cg04097543
 - cg11738719
 - cg02059996
 - cg01785473
 - cg06537829
 - cg09877744
 - cg01746118
 - cg06008401
 - cg09814354
 - cg07838270
 - cg07028284
 - cg02587685
 - cg01065180
 - cg00297993
 - cg01258061
 - cg04195340
 - cg06899313
 - cg04236205
 - cg06361984
 - cg04760448
 - cg00988577
 - cg10526897
 - cg10926148
 - cg06410163
 - cg03339668
 - cg05803606
 - cg10196459
 - cg07242540
 - cg09122999
 - cg06827234
 - cg07248310
 - cg06795827
 - cg00679711
 - cg05951221
 - cg04552378
 - cg09258877
 - cg04005725
 - cg06817802
 - cg11843640
 - cg10297257
 - cg09131135
 - cg04839673
 - cg00009306
 - cg00162231
 - cg07953169
 - cg03196588
 - cg11733430

-
- cg03062865
 - cg04743883
 - cg11106508
 - cg05469759
 - cg03912267
 - cg10715640
 - cg04928693
 - cg06355129
 - cg04419740
 - cg00743056
 - cg03761750
 - cg09570655
 - cg01036351
 - cg07557690
 - cg01040634
 - cg05551825
 - cg06980460
 - cg03751829
 - cg04921771
 - cg02587405
 - cg07304343
 - cg11177833
 - cg03704673
 - cg11344164
 - cg01102582
 - cg07866464
 - cg07238747
 - cg04016160
 - cg04976245
 - cg11316386
 - cg01086404
 - cg07495811
 - cg11039072
 - cg04420590
 - cg09531389
 - cg06784845
 - cg01905773
 - cg00672214
 - cg03104936
 - cg10897533
 - cg09828538
 - cg06301726
 - cg09245584
 - cg00677811
 - cg08525481
 - cg02041677
 - cg09953583
 - cg07245225
 - cg00761700
 - cg00972603
 - cg11467732
 - cg07287167
 - cg09595050
 - cg08217567
 - cg04063615
 - cg00567930
 - cg03352347
 - cg01085129
 - cg02566288
 - cg02719956
 - cg05617996
 - cg02299136
 - cg05970777
 - cg00085448
 - cg09972618
 - cg04755771
 - cg00144725
 - cg08874171
 - cg03245734
 - cg04555966
 - cg07586026
 - cg02820901

-
- cg09822051
 - cg09421307
 - cg07336987
 - cg10186232
 - cg00442267
 - cg02447471
 - cg11675881
 - cg09167911
 - cg09291628
 - cg03606020
 - cg07896108
 - cg05616792
 - cg01787944
 - cg01716975
 - cg02638755
 - cg06135285
 - cg02835734
 - cg02161292
 - cg05701418
 - cg02128150
 - cg04344190
 - cg01296364
 - cg07149197
 - cg07212852
 - cg05677133
 - cg00599914
 - cg01452911
 - cg01860693
 - cg09656274
 - cg10121429
 - cg01883917
 - cg03528486
 - cg00590620
 - cg06732684
 - cg02839273
 - cg01925498
 - cg02119220
 - cg07254055
 - cg01548742
 - cg01623475
 - cg08064891
 - cg09396107
 - cg02307482
 - cg08438989
 - cg03365496
 - cg03055478
 - cg05418877
 - cg02732941
 - cg08865365
 - cg01438365
 - cg03926025
 - cg02644510
 - cg01445689
 - cg10268548
 - cg06708213
 - cg06275642
 - cg09847443
 - cg01080592
 - cg00304288
 - cg02302089
 - cg07826777
 - cg04992837
 - cg09843907
 - cg06748966
 - cg07485554
 - cg00252422
 - cg02524954
 - cg01221716
 - cg06047473
 - cg04295144
 - cg04273871
 - cg11837713

-
- cg05030481
 - cg07687814
 - cg10720000
 - cg09560953
 - cg00291164
 - cg01554096
 - cg04422003
 - cg01883482
 - cg10743424
 - cg06314883
 - cg08212479
 - cg06787302
 - cg02761733
 - cg06890146
 - cg00773359
 - cg02582203
 - cg03833601
 - cg05392169
 - cg04901136
 - cg06203364
 - cg06287431
 - cg04211344
 - cg04126584
 - cg09932694
 - cg02006142
 - cg01049121
 - cg08667128
 - cg07837729
 - cg07888234
 - cg03639367
 - cg02230085
 - cg07388018
 - cg06154408
 - cg06252333
 - cg06375949
 - cg09119349
 - cg11874627
 - cg02851397
 - cg07312357
 - cg05773628
 - cg02257550
 - cg06928924
 - cg11594498
 - cg03609269
 - cg02429674
 - cg01547733
 - cg03312332
 - cg06412320
 - cg03680128
 - cg04337734
 - cg10191283
 - cg04607100
 - cg07071417
 - cg08802652
 - cg06862167
 - cg04455646
 - cg08668790
 - cg01614703
 - cg05798633
 - cg07056556
 - cg01244934
 - cg07448909
 - cg11051738
 - cg04273417
 - cg08231189
 - cg07622404
 - cg11180771
 - cg11067013
 - cg09399498
 - cg01154966
 - cg08858521
 - cg07362168

-
- cg11263507
 - cg02868222
 - cg11133732
 - cg06707236
 - cg03341991
 - cg03357730
 - cg10844272
 - cg05092861
 - cg07762458
 - cg00495289
 - cg08951638
 - cg11253592
 - cg08864240
 - cg10743145
 - cg08643852
 - cg04270401
 - cg08358671
 - cg01191806
 - cg09622269
 - cg11465226
 - cg00644351
 - cg00341387
 - cg03077062
 - cg04415780
 - cg05872485
 - cg02970525
 - cg02675896
 - cg08822602
 - cg11490076
 - cg06076692
 - cg08165661
 - cg05205532
 - cg01010931
 - cg03416562
 - cg09278276
 - cg04242477
 - cg05901852
 - cg10835795
 - cg04973505
 - cg04760348
 - cg06397322
 - cg02947222
 - cg06096313
 - cg00824222
 - cg08072310
 - cg08464702
 - cg01225698
 - cg11200222
 - cg08932683
 - cg05567409
 - cg05856399
 - cg01268824
 - cg06406893
 - cg02043697
 - cg09923593
 - cg01713582
 - cg10261735
 - cg01426818
 - cg08023276
 - cg11100465
 - cg05337694
 - cg10527525
 - cg09698065
 - cg10705967
 - cg05563450
 - cg04699462
 - cg02394989
 - cg01470704
 - cg02873315
 - cg02052915
 - cg06308258
 - cg07555787

-
- cg06280032
 - cg07019252
 - cg11046772
 - cg10665844
 - cg07474910
 - cg01578057
 - cg07356114
 - cg03515290
 - cg08179771
 - cg01292846
 - cg01718739
 - cg00085830
 - cg01370893
 - cg03922095
 - cg11656992
 - cg10724867
 - cg00167539
 - cg02498120
 - cg06206793
 - cg00841988
 - cg09987011
 - cg03383873
 - cg04398978
 - cg01807202
 - cg11428229
 - cg08026818
 - cg09370016
 - cg09270225
 - cg08142478
 - cg08489883
 - cg11242791
 - cg04095345
 - cg10439483
 - cg11611011
 - cg02743589
 - cg06887580
 - cg11157816
 - cg09529821
 - cg04475375
 - cg07248407
 - cg01019355
 - cg01482279
 - cg02959108
 - cg10606694
 - cg11787160
 - cg04182483
 - cg07820842
 - cg05432996
 - cg03773862
 - cg07839457
 - cg06615719
 - cg08534465
 - cg03345454
 - cg04837309
 - cg01829662
 - cg11384924
 - cg10585208
 - cg06178054
 - cg03962458
 - cg05890484
 - cg07698793
 - cg01987417
 - cg01789980
 - cg09010067
 - cg01413299
 - cg09326362
 - cg03665132
 - cg06130599
 - cg07094541
 - cg10286969
 - cg03260021
 - cg08675117

-
- cg11345323
 - cg10584300
 - cg06427779
 - cg00129481
 - cg07917176
 - cg05400741
 - cg07778534
 - cg01043957
 - cg04823738
 - cg02855836
 - cg11390690
 - cg05002190
 - cg00287096
 - cg10142236
 - cg04982190
 - cg02096790
 - cg06535396
 - cg07291439
 - cg10030162
 - cg07528484
 - cg06527267
 - cg03919875
 - cg09340513
 - cg02266539
 - cg06501007
 - cg01394052
 - cg08286738
 - cg06350353
 - cg06240849
 - cg10321714
 - cg07330634
 - cg00700969
 - cg03301331
 - cg06384026
 - cg01385327
 - cg02040836
 - cg04429285
 - cg10536120
 - cg11275803
 - cg07675998
 - cg04165764
 - cg09535750
 - cg00777636
 - cg06434451
 - cg02045011
 - cg11781306
 - cg09816912
 - cg01075918
 - cg10392768
 - cg01781417
 - cg10729496
 - cg01014490
 - cg08700032
 - cg04535340
 - cg05873766
 - cg02093732
 - cg06969206
 - cg01137949
 - cg03234186
 - cg05983247
 - cg09971646
 - cg06221172
 - cg04409945
 - cg05514531
 - cg06440348
 - cg00268547
 - cg06834875
 - cg02021288
 - cg10509407
 - cg00221969
 - cg03682192
 - cg00053755

-
- cg09996789
 - cg06557067
 - cg06686226
 - cg09464461
 - cg07053697
 - cg07977178
 - cg11396267
 - cg05757062
 - cg10785311
 - cg11479165
 - cg01128482
 - cg07736657
 - cg04351131
 - cg06953773
 - cg10587940
 - cg03854665
 - cg00564061
 - cg03325014
 - cg08888203
 - cg03990903
 - cg07009504
 - cg11756029
 - cg11164766
 - cg01298757
 - cg03909417
 - cg00743094
 - cg07685145
 - cg11684172
 - cg07235805
 - cg08940984
 - cg09225230
 - cg09232430
 - cg00498305
 - cg02616647
 - cg02370022
 - cg00036440
 - cg05384664
 - cg10074413
 - cg03142458
 - cg01158679
 - cg06076480
 - cg11229715
 - cg06140138
 - cg05046821
 - cg01537486
 - cg01448341
 - cg09907521
 - cg05210258
 - cg11083807
 - cg11773537
 - cg01064373
 - cg03331897
 - cg04091927
 - cg03195116
 - cg06716968
 - cg11268628
 - cg03977231
 - cg00363465
 - cg02067211
 - cg09051560
 - cg08759112
 - cg08806109
 - cg04706867
 - cg04923845
 - cg00530638
 - cg02504465
 - cg00116946
 - cg07803108
 - cg00576435
 - cg06640279
 - cg09185948
 - cg00086171

-
- cg10145204
 - cg01381367
 - cg01999295
 - cg07098405
 - cg00341885
 - cg02311374
 - cg06075754
 - cg02776251
 - cg02851062
 - cg05553452
 - cg02125191
 - cg09582042
 - cg01766850
 - cg07975828
 - cg07594531
 - cg10801418
 - cg03503295
 - cg05269451
 - cg09352338
 - cg02397720
 - cg11717507
 - cg02455501
 - cg02907513
 - cg10175910
 - cg00944431
 - cg10991599
 - cg02450981
 - cg04166520
 - cg10095114
 - cg01276466
 - cg08510658
 - cg03253114
 - cg08508761
 - cg11555926
 - cg06857289
 - cg01180479
 - cg06219821
 - cg06312003
 - cg01494994
 - cg05571164
 - cg10858568
 - cg10372476
 - cg02341119
 - cg07774777
 - cg01064307
 - cg02665843
 - cg09604725
 - cg06655225
 - cg01410163
 - cg11772801
 - cg10282857
 - cg05240948
 - cg06419771
 - cg06573459
 - cg02340856
 - cg08794928
 - cg00523161
 - cg10818339
 - cg03448938
 - cg10723075
 - cg05932375
 - cg08478462
 - cg11678610
 - cg11656478
 - cg04285019
 - cg01098959
 - cg07549671
 - cg04305725
 - cg11195363
 - cg04166115
 - cg09229947
 - cg04724406

-
- cg03447327
 - cg04773669
 - cg11379439
 - cg05505745
 - cg01173794
 - cg02201914
 - cg02772121
 - cg11673291
 - cg10433812
 - cg06002208
 - cg10387901
 - cg03661160
 - cg09243759
 - cg02393640
 - cg04370315
 - cg00786165
 - cg06065508
 - cg04292442
 - cg00331032
 - cg10448527
 - cg04032962
 - cg02489094
 - cg09903628
 - cg09207578
 - cg00202760
 - cg00554633
 - cg08289525
 - cg05483731
 - cg10779126
 - cg08838842
 - cg03221247
 - cg08954856
 - cg06045319
 - cg03276000
 - cg01869136
 - cg09364688
 - cg01078824
 - cg00605523
 - cg00419604
 - cg02868201
 - cg08848269
 - cg11700349
 - cg10402987
 - cg03630088
 - cg09563405
 - cg06751583
 - cg06732439
 - cg10665438
 - cg04966574
 - cg04430996
 - cg06456531
 - cg04883742
 - cg08119553
 - cg01727105
 - cg05569923
 - cg07770360
 - cg09770154
 - cg01255591
 - cg08097614
 - cg06829157
 - cg01942543
 - cg09274451
 - cg11724516
 - cg06197006
 - cg10221240
 - cg01074795
 - cg11077657
 - cg01869643
 - cg04476891
 - cg06888698
 - cg02545222
 - cg08728856

-
- cg10453337
 - cg02454595
 - cg11161882
 - cg04133023
 - cg03615207
 - cg10285526
 - cg07226165
 - cg07211384
 - cg10818657
 - cg09142135
 - cg06947608
 - cg09835740
 - cg07897296
 - cg11246422
 - cg06400590
 - cg00424286
 - cg11343894
 - cg00268518
 - cg03454353
 - cg06583577
 - cg00914562
 - cg04015962
 - cg08069902
 - cg09930325
 - cg04515567
 - cg09995320
 - cg00751386
 - cg05016408
 - cg00219321
 - cg03093897
 - cg01987353
 - cg01634388
 - cg11835197
 - cg06201372
 - cg09537256
 - cg07187135
 - cg07775501
 - cg04042468
 - cg09233678
 - cg00239491
 - cg09849772
 - cg04496233
 - cg01789499
 - cg04730882
 - cg04268950
 - cg08514736
 - cg03420866
 - cg05970992
 - cg00016360
 - cg07574654
 - cg04776470
 - cg07452777
 - cg07835289
 - cg10081469
 - cg07821197
 - cg05922028
 - cg10690003
 - cg04600027
 - cg00547727
 - cg10407722
 - cg04166962
 - cg10671830
 - cg07036412
 - cg10609256
 - cg07810522
 - cg05533552
 - cg10111134
 - cg00849368
 - cg08703857
 - cg00975854
 - cg03593471
 - cg08302209

-
- cg02291424
 - cg03976231
 - cg00845219
 - cg08137602
 - cg06699489
 - cg05234958
 - cg04803944
 - cg03222929
 - cg05442717
 - cg00283472
 - cg05653604
 - cg00431549
 - cg05318503
 - cg05579124
 - cg00105606
 - cg03337057
 - cg07695379
 - cg05978187
 - cg05494008
 - cg04447216
 - cg11732257
 - cg11625178
 - cg06306751
 - cg00977827
 - cg06716182
 - cg04554272
 - cg10634136
 - cg05036147
 - cg01826367
 - cg11116758
 - cg03546505
 - cg00246041
 - cg03802120
 - cg02427576
 - cg03775459
 - cg03855291
 - cg08012219
 - cg05233576
 - cg03650009
 - cg10541755
 - cg01392017
 - cg11213983
 - cg10817093
 - cg01703355
 - cg09510559
 - cg03710840
 - cg01075271
 - cg00676801
 - cg03067828
 - cg10035564
 - cg11424776
 - cg10089860
 - cg07357081
 - cg01619796
 - cg11070056
 - cg06928209
 - cg07698804
 - cg11070818
 - cg03670441
 - cg02850401
 - cg07739188
 - cg07606384
 - cg04802248
 - cg00967013
 - cg07613512
 - cg08917356
 - cg08423052
 - cg11882053
 - cg10547527
 - cg01143579
 - cg11422521
 - cg02707222

-
- cg06890890
 - cg10089457
 - cg05985560
 - cg01168289
 - cg10932242
 - cg08977390
 - cg07665487
 - cg04722955
 - cg05640342
 - cg04818919
 - cg08042220
 - cg06762403
 - cg03141679
 - cg10442251
 - cg09104660
 - cg06822966
 - cg09656405
 - cg01223757
 - cg09167119
 - cg09357438
 - cg04138046
 - cg00565646
 - cg00985115
 - cg11827082
 - cg06893980
 - cg01301803
 - cg07383757
 - cg03303757
 - cg10709021
 - cg10622741
 - cg05585563
 - cg09571858
 - cg04483936
 - cg09739398
 - cg04665732
 - cg05269024
 - cg01402569
 - cg04047146
 - cg07873926
 - cg09703114
 - cg07824888
 - cg05869392
 - cg02296376
 - cg08359958
 - cg04077668
 - cg04496204
 - cg01555408
 - cg07698384
 - cg11486295
 - cg02622846
 - cg11127704
 - cg08995871
 - cg00420997
 - cg01311718
 - cg09166022
 - cg05555772
 - cg00563926
 - cg07061728
 - cg10627206
 - cg04469686
 - cg07600193
 - cg00831698
 - cg08597025
 - cg07793952
 - cg00989961
 - cg06988995
 - cg00254470
 - cg10985452
 - cg03518799
 - cg08371685
 - cg02119764
 - cg06333012

-
- cg06295404
 - cg10513709
 - cg03754361
 - cg00834379
 - cg08434692
 - cg07502444
 - cg11541486
 - cg03166779
 - cg04598128
 - cg05312574
 - cg05271910
 - cg07192614
 - cg07164606
 - cg10932815
 - cg06449906
 - cg08942192
 - cg00833479
 - cg01597641
 - cg11867308
 - cg02527739
 - cg08339762
 - cg06576671
 - cg08416394
 - cg04748098
 - cg04700215
 - cg11202914
 - cg07118196
 - cg09527021
 - cg02673351
 - cg00955096
 - cg04660147
 - cg06328288
 - cg03322161
 - cg02183435
 - cg09329516
 - cg07159961
 - cg07782241
 - cg00039793
 - cg05684300
 - cg08692328
 - cg10947611
 - cg03852680
 - cg08379637
 - cg08094784
 - cg08559219
 - cg08617337
 - cg08058672
 - cg00534133
 - cg04540711
 - cg08638999
 - cg11676636
 - cg01921825
 - cg11500727
 - cg01460694
 - cg10583043
 - cg09373983
 - cg03192163
 - cg07845895
 - cg00241998
 - cg08263941
 - cg01408558
 - cg04819149
 - cg01723876
 - cg07107453
 - cg03108496
 - cg05494069
 - cg01113040
 - cg10940203
 - cg05116382
 - cg01295249
 - cg04031411
 - cg02069008

-
- cg03083680
 - cg00442458
 - cg04800490
 - cg08472222
 - cg05292605
 - cg09080114
 - cg02647103
 - cg08782899
 - cg01673068
 - cg04608406
 - cg09378284
 - cg08881019
 - cg00166722
 - cg11177404
 - cg03344433
 - cg03917020
 - cg03774868
 - cg01366354
 - cg09509576
 - cg06685968
 - cg05750635
 - cg08651003
 - cg00295604
 - cg09507790
 - cg08204129
 - cg10702818
 - cg02932355
 - cg04678793
 - cg01741836
 - cg00663376
 - cg08387043
 - cg05991054
 - cg01579636
 - cg00017441
 - cg02739708
 - cg02554274
 - cg05874348
 - cg04175895
 - cg08999272
 - cg04213854
 - cg07829693
 - cg02661764
 - cg01550681
 - cg02345317
 - cg07295003
 - cg01726073
 - cg03198029
 - cg08755601
 - cg08928882
 - cg02657245
 - cg07401045
 - cg04359418
 - cg08601917
 - cg10022139
 - cg03639170
 - cg08879470
 - cg09728392
 - cg02103653
 - cg01228243
 - cg02100343
 - cg08528417
 - cg04186487
 - cg05975881
 - cg01720033
 - cg03423524
 - cg07650890
 - cg05794227
 - cg03882585
 - cg07447193
 - cg07174979
 - cg09213929
 - cg07368857

-
- cg01005322
 - cg08766099
 - cg05241924
 - cg10549480
 - cg08894790
 - cg08107308
 - cg05673293
 - cg06073535
 - cg00422699
 - cg08744177
 - cg11816600
 - cg03383411
 - cg02294791
 - cg11822812
 - cg07680589
 - cg10849092
 - cg05955287
 - cg10062617
 - cg02660097
 - cg07747571
 - cg01217984
 - cg01853219
 - cg01418910
 - cg05868410
 - cg07222022
 - cg08326674
 - cg02914497
 - cg03290511
 - cg00651821
 - cg07537443
 - cg01487661
 - cg03458344
 - cg06708432
 - cg08230957
 - cg06054715
 - cg05049448
 - cg01332403
 - cg07434260
 - cg03406535
 - cg11692577
 - cg04569804
 - cg06313941
 - cg01816714
 - cg03564700
 - cg01458865
 - cg04831490
 - cg06167037
 - cg06794581
 - cg07229001
 - cg04872603
 - cg05992301
 - cg01260615
 - cg05614072
 - cg06882037
 - cg01860370
 - cg04936242
 - cg07989221
 - cg05550893
 - cg06790197
 - cg03368362
 - cg01366467
 - cg00184461
 - cg01620739
 - cg05036212
 - cg08380957
 - cg07905119
 - cg11501236
 - cg00519299
 - cg09145900
 - cg09429522
 - cg03236725
 - cg01299945

-
- cg03384000
 - cg04891961
 - cg09761040
 - cg00359661
 - cg02471319
 - cg00834319
 - cg04994084
 - cg07041428
 - cg11860760
 - cg10280383
 - cg06046216
 - cg05212706
 - cg00371368
 - cg07633851
 - cg00628697
 - cg07630301
 - cg09109450
 - cg01324349
 - cg06638338
 - cg07880104
 - cg07640605
 - cg11175150
 - cg11155625
 - cg11459266
 - cg09532095
 - cg05626290
 - cg00987461
 - cg00904823
 - cg07106615
 - cg03970501
 - cg00487848
 - cg10820693
 - cg07807709
 - cg06582394
 - cg09755872
 - cg05514971
 - cg08339602
 - cg09222749
 - cg06437740
 - cg11417954
 - cg04377282
 - cg11103845
 - cg11860977
 - cg05011113
 - cg10315231
 - cg08824373
 - cg01679542
 - cg03620559
 - cg03989569
 - cg11563656
 - cg05861661
 - cg00132208
 - cg06178786
 - cg05262191
 - cg05149093
 - cg10580691
 - cg00323522
 - cg04142011
 - cg02537163
 - cg11723772
 - cg05179659
 - cg10642240
 - cg09112514
 - cg06174495
 - cg01432620
 - cg08288107
 - cg07388493
 - cg08757611
 - cg00622580
 - cg00184016
 - cg03842933
 - cg03005191

-
- cg03506502
 - cg07017093
 - cg06257353
 - cg05779786
 - cg04588562
 - cg02369542
 - cg11581248
 - cg00843236
 - cg03621488
 - cg03278811
 - cg01557215
 - cg00808170
 - cg07833397
 - cg08175546
 - cg06764173
 - cg03903278
 - cg06948111
 - cg01122672
 - cg00343839
 - cg00864075
 - cg05778528
 - cg04608900
 - cg08224160
 - cg07978029
 - cg04887080
 - cg10341719
 - cg02475416
 - cg04304352
 - cg00371134
 - cg00359604
 - cg09767076
 - cg08006333
 - cg04349311
 - cg01188284
 - cg04436772
 - cg01628467
 - cg11800192
 - cg11410404
 - cg03912740
 - cg04733388
 - cg11653134
 - cg02631957
 - cg04140971
 - cg00126034
 - cg08496964
 - cg03360992
 - cg02371607
 - cg07501919
 - cg03997653
 - cg11848483
 - cg04140803
 - cg11929911
 - cg09167632
 - cg07319624
 - cg09816500
 - cg09610767
 - cg03931444
 - cg09495303
 - cg04278225
 - cg05187797
 - cg10916702
 - cg09409398
 - cg08495860
 - cg02469210
 - cg00514628
 - cg04469059
 - cg09420412
 - cg00831710
 - cg09627567
 - cg03624135
 - cg06161697
 - cg10213488

-
- cg01011619
 - cg02094989
 - cg04202644
 - cg04590721
 - cg08884611
 - cg00523012
 - cg06685950
 - cg00738085
 - cg06489830
 - cg07096248
 - cg10488476
 - cg04036329
 - cg08994498
 - cg10999867
 - cg03960066
 - cg10536901
 - cg10744196
 - cg03927131
 - cg05009394
 - cg02213340
 - cg08802482
 - cg01553548
 - cg00766729
 - cg09378441
 - cg05867154
 - cg08911638
 - cg07693440
 - cg04173027
 - cg04179706
 - cg00069642
 - cg01940273
 - cg04496336
 - cg01357003
 - cg02731540
 - cg07436424
 - cg08264859
 - cg07152001
 - cg11112419
 - cg01351225
 - cg01707820
 - cg11046315
 - cg09504320
 - cg02543506
 - cg08962243
 - cg06872138
 - cg02016178
 - cg10367244
 - cg08455454
 - cg11613003
 - cg02368058
 - cg10113107
 - cg01289965
 - cg09555153
 - cg00008452
 - cg07735777
 - cg08403428
 - cg04413397
 - cg04597831
 - cg00327516
 - cg09437460
 - cg06758644
 - cg10301801
 - cg11328127
 - cg06556827
 - cg07725829
 - cg00265490
 - cg01698392
 - cg11583751
 - cg06293365
 - cg06348619
 - cg11286023
 - cg05075268

-
- cg09593402
 - cg02324835
 - cg04232649
 - cg02500300
 - cg05450995
 - cg02771619
 - cg03021120
 - cg03255846
 - cg09251291
 - cg07314603
 - cg11748882
 - cg06156157
 - cg05043048
 - cg08001824
 - cg01937068
 - cg04385631
 - cg07110854
 - cg02331910
 - cg00989538
 - cg08709360
 - cg05019568
 - cg06419659
 - cg00902849
 - cg11183415
 - cg01101380
 - cg06357908
 - cg08329683
 - cg02371119
 - cg08124446
 - cg02301378
 - cg04568274
 - cg07660494
 - cg05822031
 - cg10364514
 - cg11499699
 - cg02253978
 - cg11310908
 - cg07058882
 - cg05331060
 - cg11533851
 - cg00245957
 - cg05876625
 - cg05886386
 - cg08578823
 - cg06917617
 - cg03388679
 - cg02870741
 - cg04245402
 - cg01536744
 - cg00316341
 - cg07793207
 - cg03970351
 - cg00851154
 - cg00302979
 - cg06478398
 - cg08873266
 - cg00230074
 - cg09018904
 - cg06059147
 - cg05852537
 - cg11318307
 - cg06059680
 - cg08020395
 - cg03085224
 - cg09947609
 - cg00309204
 - cg01837969
 - cg05286196
 - cg05615443
 - cg09960171
 - cg11357542
 - cg06809458

-
- cg06796271
 - cg11397548
 - cg02699898
 - cg04556039
 - cg01110955
 - cg07325168
 - cg09581848
 - cg06852076
 - cg05208605
 - cg07645542
 - cg09439260
 - cg03638940
 - cg04862290
 - cg01129847
 - cg01723575
 - cg08685096
 - cg08918031
 - cg08079787
 - cg05562327
 - cg02697649
 - cg03005121
 - cg11308937
 - cg11846466
 - cg03270376
 - cg11557463
 - cg04375578
 - cg08133930
 - cg04028695
 - cg07922606
 - cg03922381
 - cg06965961
 - cg06277728
 - cg01223793
 - cg06972911
 - cg09339194
 - cg09186748
 - cg05062741
 - cg10673248
 - cg03899775
 - cg05003973
 - cg10963011
 - cg10548163
 - cg08752303
 - cg06757399
 - cg00771935
 - cg09619598
 - cg06001205
 - cg00780971
 - cg11573238
 - cg09799307
 - cg06984903
 - cg11549132
 - cg09880724
 - cg01545242
 - cg08817937
 - cg11342910
 - cg09979728
 - cg11142248
 - cg05848545
 - cg10930667
 - cg03371205
 - cg06055873
 - cg01810575
 - cg06806711
 - cg00969035
 - cg01798232
 - cg01918706
 - cg03832737
 - cg09012406
 - cg00082178
 - cg09555217
 - cg00955769

-
- cg03146012
 - cg04012523
 - cg06387649
 - cg05329576
 - cg03525266
 - cg06936350
 - cg04179482
 - cg10842126
 - cg07848485
 - cg06538684
 - cg01606085
 - cg00051510
 - cg04457069
 - cg01538731
 - cg01867764
 - cg00960419
 - cg06365623
 - cg09651038
 - cg08656816
 - cg06902524
 - cg07981822
 - cg02012853
 - cg02593517
 - cg09694403
 - cg03744842
 - cg08580631
 - cg00574206
 - cg01246266
 - cg10403849
 - cg09469986
 - cg10976287
 - cg00244745
 - cg05569742
 - cg00523425
 - cg00825173
 - cg07976359
 - cg04748988
 - cg01475325
 - cg00176210
 - cg02148787
 - cg01233638
 - cg10475970
 - cg02742455
 - cg08205700
 - cg02897366
 - cg08138379
 - cg04121631
 - cg03658471
 - cg03863549
 - cg09978996
 - cg03140521
 - cg04829863
 - cg08198486
 - cg02983090
 - cg03965816
 - cg06888746
 - cg04742071
 - cg04025889
 - cg10301401
 - cg08508431
 - cg04260368
 - cg03135713
 - cg03280759
 - cg10778837
 - cg01820777
 - cg02571389
 - cg11150188
 - cg05506292
 - cg11297586
 - cg04704193
 - cg02661464
 - cg05990936

-
- cg01869229
 - cg04490108
 - cg10839745
 - cg01711146
 - cg06173682
 - cg07470284
 - cg02163378
 - cg11674664
 - cg10076031
 - cg04164172
 - cg06783197
 - cg01028283
 - cg01774704
 - cg00926238
 - cg06556795
 - cg08594032
 - cg05072819
 - cg04154034
 - cg05835414
 - cg08322043
 - cg10215323
 - cg09336899
 - cg05210501
 - cg11944815
 - cg01141043
 - cg05445244
 - cg01371155
 - cg05965288
 - cg00807871
 - cg00056628
 - cg00333848
 - cg04843676
 - cg03718528
 - cg04397593
 - cg08965655
 - cg09434603
 - cg07814338
 - cg02387583
 - cg06422659
 - cg10757989
 - cg07875360
 - cg11257888
 - cg02059214
 - cg09522571
 - cg09404911
 - cg06437206
 - cg00393279
 - cg05295841
 - cg07068375
 - cg05467012
 - cg05736824
 - cg02758040
 - cg03983008
 - cg06309063
 - cg01458062
 - cg00804510
 - cg09502111
 - cg03040282
 - cg08285388
 - cg02957918
 - cg05316555
 - cg10379472
 - cg04058563
 - cg05063952
 - cg03532420
 - cg05472854
 - cg04667538
 - cg02463911
 - cg09252528
 - cg04877901
 - cg03261408
 - cg08271519

-
- cg06607825
 - cg08084655
 - cg11730023
 - cg00960395
 - cg03782130
 - cg09302671
 - cg06511274
 - cg06922130
 - cg06962918
 - cg03274671
 - cg03386991
 - cg03893307
 - cg05461140
 - cg11770816
 - cg04223160
 - cg08655662
 - cg09864185
 - cg07865517
 - cg03511735
 - cg07653289
 - cg08004620
 - cg11564275
 - cg08210637
 - cg04801704
 - cg10115348
 - cg06096853
 - cg06020182
 - cg06294591
 - cg03476791
 - cg07478392
 - cg09046813
 - cg06557421
 - cg07178977
 - cg04661001
 - cg10723617
 - cg04230253
 - cg06741112
 - cg08320014
 - cg02007236
 - cg03927661
 - cg01112778
 - cg06445586
 - cg02681842
 - cg03847052
 - cg06614142
 - cg08827700
 - cg05577957
 - cg01456989
 - cg05348746
 - cg06358566
 - cg11863728
 - cg08126392
 - cg02887458
 - cg08780837
 - cg00002749
 - cg03969138
 - cg08476485
 - cg04684267
 - cg07437546
 - cg11022985
 - cg06173509
 - cg06034527
 - cg11643457
 - cg04352962
 - cg06408550
 - cg10737883
 - cg09338875
 - cg08371976
 - cg08166971
 - cg10840277
 - cg03457195
 - cg00522333

-
- cg05525601
 - cg11302293
 - cg00090813
 - cg03714495
 - cg08781448
 - cg03393966
 - cg07790733
 - cg09213175
 - cg01205391
 - cg07826713
 - cg07389839
 - cg08946426
 - cg00539368
 - cg00219578
 - cg10499102
 - cg10479053
 - cg00008819
 - cg08011948
 - cg08015755
 - cg05707492
 - cg11103393
 - cg00300859
 - cg04918708
 - cg09372063
 - cg06639870
 - cg05260242
 - cg08019253
 - cg07684063
 - cg08387293
 - cg06252985
 - cg05380793
 - cg07598341
 - cg02214414
 - cg01997006
 - cg08794582
 - cg01813642
 - cg08633154
 - cg07723510
 - cg03429785
 - cg07579839
 - cg07666312
 - cg00349460
 - cg11491056
 - cg05455747
 - cg03234813
 - cg04316537
 - cg10231028
 - cg03062252
 - cg06367527
 - cg11852814
 - cg02446487
 - cg06022439
 - cg03167951
 - cg00279406
 - cg04486528
 - cg03218402
 - cg06108395
 - cg02164386
 - cg03420998
 - cg11017057
 - cg11760602
 - cg04994980
 - cg01488575
 - cg03423968
 - cg09665311
 - cg03780701
 - cg02067712
 - cg00938819
 - cg07324087
 - cg08813099
 - cg04115185
 - cg03620158

-
- cg09715353
 - cg08299791
 - cg01574912
 - cg07648215
 - cg05155319
 - cg00327072
 - cg08935125
 - cg10424892
 - cg05478295
 - cg06013413
 - cg11734841
 - cg00941797
 - cg03119215
 - cg05506209
 - cg08339979
 - cg01436550
 - cg03603542
 - cg00720829
 - cg01105403
 - cg07232063
 - cg07191189
 - cg02739593
 - cg10367296
 - cg06991380
 - cg09906747
 - cg11411600
 - cg06808571
 - cg11741335
 - cg03352409
 - cg05923197
 - cg06065872
 - cg09837935
 - cg10099229
 - cg01826025
 - cg11140785
 - cg00645579
 - cg07527631
 - cg09076299
 - cg05063412
 - cg02569778
 - cg02018089
 - cg11945251
 - cg01290229
 - cg00684032
 - cg02444810
 - cg00761755
 - cg03160883
 - cg11824172
 - cg01212576
 - cg06020130
 - cg09425708
 - cg11743528
 - cg03731588
 - cg11187110
 - cg02701435
 - cg05616122
 - cg00584530
 - cg05379454
 - cg07838272
 - cg07244649
 - cg06424719
 - cg02185216
 - cg02703908
 - cg03063277
 - cg09035699
 - cg04704414
 - cg00319026
 - cg10415442
 - cg03953482
 - cg11682774
 - cg11508373
 - cg06399933

-
- cg05225062
 - cg08066991
 - cg02156314
 - cg10815955
 - cg11562502
 - cg01061877
 - cg03486157
 - cg03002735
 - cg10583632
 - cg06251395
 - cg03202847
 - cg02282120
 - cg09331956
 - cg06214983
 - cg08806153
 - cg04780491
 - cg09163005
 - cg11059712
 - cg04477291
 - cg02942461
 - cg10319053
 - cg03224812
 - cg04127455
 - cg00177698
 - cg03745491
 - cg01707966
 - cg00444898
 - cg05069244
 - cg07151565
 - cg11633191
 - cg04434339
 - cg06375085
 - cg07898899
 - cg01863266
 - cg06217071
 - cg08314206
 - cg08506369
 - cg03217138
 - cg01969701
 - cg03031383
 - cg08382774
 - cg01717948
 - cg01751320
 - cg02463440
 - cg10480038
 - cg03129962
 - cg01415995
 - cg06127577
 - cg11212172
 - cg08580545
 - cg07525221
 - cg01515896
 - cg03639185
 - cg10817497
 - cg03943218
 - cg11930820
 - cg09796576
 - cg04428163
 - cg07009284
 - cg04902968
 - cg01928147
 - cg07131136
 - cg00968203
 - cg02731390
 - cg09152042
 - cg08757862
 - cg11087755
 - cg10120056
 - cg03360490
 - cg05977021
 - cg11490941
 - cg00886182

-
- cg03901475
 - cg11629955
 - cg07926502
 - cg05916906
 - cg11770404
 - cg06944559
 - cg05284727
 - cg11016847
 - cg06317173
 - cg08065374
 - cg03906843
 - cg00752099
 - cg01012666
 - cg09226290
 - cg07880244
 - cg00833661
 - cg04475095
 - cg03713666
 - cg06000635
 - cg09089242
 - cg02330106
 - cg06929846
 - cg11358549
 - cg06767136
 - cg07839105
 - cg00876266
 - cg11229872
 - cg06932521
 - cg02700348
 - cg04913653
 - cg04929759
 - cg07303247
 - cg04301742
 - cg04321919
 - cg05313771
 - cg00910861
 - cg04303382
 - cg07935733
 - cg06510074
 - cg03033344
 - cg01790530
 - cg09013032
 - cg08378356
 - cg07027513
 - cg03462096
 - cg10369665
 - cg05356319
 - cg11448996
 - cg05951864
 - cg07598021
 - cg02566611
 - cg02641095
 - cg07042014
 - cg09393705
 - cg10855528
 - cg08108993
 - cg09194159
 - cg06245962
 - cg05796838
 - cg10121058
 - cg10944833
 - cg04473822
 - cg05213896
 - cg11100481
 - cg06118584
 - cg07389463
 - cg11948988
 - cg04819760
 - cg03993687
 - cg08898155
 - cg04782213
 - cg06436865

-
- cg11755201
 - cg02522523
 - cg02252000
 - cg04052427
 - cg02134705
 - cg01385018
 - cg02947253
 - cg05531134
 - cg07147271
 - cg09236819
 - cg06238944
 - cg09311905
 - cg04355222
 - cg02930996
 - cg11664987
 - cg04683476
 - cg09999907
 - cg03216474
 - cg06974409
 - cg06778641
 - cg03208214
 - cg05236399
 - cg11854860
 - cg01615475
 - cg06469570
 - cg09884889
 - cg05768558
 - cg02648464
 - cg05212836
 - cg10585257
 - cg04678462
 - cg11231977
 - cg11235663
 - cg07561894
 - cg00083801
 - cg07704554
 - cg03802817
 - cg10546977
 - cg09327602
 - cg10746899
 - cg10861925
 - cg11645658
 - cg04260587
 - cg05482066
 - cg09162146
 - cg00326559
 - cg11330108
 - cg09034753
 - cg07055259
 - cg07523442
 - cg03811319
 - cg08265926
 - cg11819639
 - cg02125400
 - cg02094827
 - cg08641866
 - cg03314977
 - cg02444957
 - cg06153634
 - cg05227623
 - cg02133224
 - cg00827369
 - cg07687332
 - cg07826235
 - cg08579902
 - cg08529931
 - cg02490847
 - cg01326531
 - cg01765249
 - cg05276753
 - cg00419186
 - cg10324013

-
- cg09585906
 - cg02716799
 - cg00054173
 - cg03173807
 - cg11793631
 - cg08292120
 - cg09554856
 - cg09412654
 - cg03465562
 - cg04284530
 - cg01110759
 - cg02974968
 - cg05009707
 - cg01324437
 - cg00159987
 - cg01383546
 - cg02652125
 - cg06331333
 - cg05584078
 - cg03109964
 - cg03004330
 - cg09418612
 - cg03432589
 - cg04350913
 - cg02141570
 - cg10838744
 - cg04085025
 - cg00760490
 - cg02655739
 - cg06290070
 - cg00320845
 - cg08337184
 - cg00485391
 - cg05650674
 - cg11405531
 - cg01664094
 - cg01344273
 - cg03274654
 - cg01597480
 - cg06153883
 - cg03838151
 - cg08057869
 - cg04436083
 - cg03015144
 - cg01935989
 - cg02544213
 - cg10071091
 - cg08073142
 - cg04926295
 - cg08314383
 - cg07503829
 - cg00581156
 - cg06430572
 - cg06723904
 - cg02945785
 - cg01849789
 - cg02517524
 - cg07706540
 - cg07911953
 - cg09323434
 - cg10394832
 - cg05365887
 - cg04152394
 - cg00182256
 - cg11808854
 - cg11187245
 - cg03577433
 - cg05243705
 - cg01953289
 - cg00884068
 - cg10866062
 - cg00584815

-
- cg06490260
 - cg01461299
 - cg09381666
 - cg08280936
 - cg07000831
 - cg10826257
 - cg01698714
 - cg08625617
 - cg04761751
 - cg10154655
 - cg07577799
 - cg02980631
 - cg08006845
 - cg06804564
 - cg01437204
 - cg00012362
 - cg04067276
 - cg03658294
 - cg00095846
 - cg03321553
 - cg02821501
 - cg06508552
 - cg02278924
 - cg02994607
 - cg00320790
 - cg05084827
 - cg00698685
 - cg09469394
 - cg04544196
 - cg11020250
 - cg07593521

Apéndice D

Lista de 1120 CpGs

- cg05661282
- cg07352586
- cg04966851
- cg02993069
- cg09163702
- cg08213351
- cg03077492
- cg00316875
- cg00010992
- cg05650719
- cg11175310
- cg10939960
- cg00579402
- cg07841463
- cg00679546
- cg00086710
- cg11004323
- cg00078996
- cg05060686
- cg00627347
- cg10869069
- cg07795964
- cg09085259
- cg03570417
- cg00980410
- cg04876069
- cg02251754
- cg10112672
- cg02523839
- cg10731073
- cg05575921
- cg05270224
- cg07324729
- cg11170424
- cg09533178
- cg02962892
- cg04948941
- cg11738719
- cg01785473
- cg09877744
- cg06008401
- cg07838270
- cg02587685
- cg00297993
- cg04195340
- cg04236205
- cg04760448
- cg10526897

-
- cg06410163
 - cg05803606
 - cg07242540
 - cg06827234
 - cg06795827
 - cg05951221
 - cg09258877
 - cg06817802
 - cg10297257
 - cg04839673
 - cg00162231
 - cg03196588
 - cg03062865
 - cg11106508
 - cg03912267
 - cg04928693
 - cg04419740
 - cg03761750
 - cg01036351
 - cg01040634
 - cg06980460
 - cg04921771
 - cg07304343
 - cg03704673
 - cg01102582
 - cg07238747
 - cg04976245
 - cg01086404
 - cg11039072
 - cg09531389
 - cg01905773
 - cg03104936
 - cg09828538
 - cg09245584
 - cg08525481
 - cg09953583
 - cg00761700
 - cg11467732
 - cg09595050
 - cg04063615
 - cg03352347
 - cg02566288
 - cg05617996
 - cg05970777
 - cg09972618
 - cg00144725
 - cg03245734
 - cg07586026
 - cg09822051
 - cg07336987
 - cg00442267
 - cg11675881
 - cg09291628
 - cg07896108
 - cg01787944
 - cg02638755
 - cg02835734
 - cg05701418
 - cg04344190
 - cg07149197
 - cg05677133
 - cg01452911
 - cg09656274
 - cg01883917
 - cg00590620
 - cg02839273
 - cg02119220
 - cg01548742
 - cg08064891
 - cg02307482
 - cg03365496
 - cg05418877

-
- cg08865365
 - cg03926025
 - cg01445689
 - cg06708213
 - cg09847443
 - cg00304288
 - cg07826777
 - cg09843907
 - cg07485554
 - cg02524954
 - cg06047473
 - cg04273871
 - cg05030481
 - cg10720000
 - cg00291164
 - cg04422003
 - cg10743424
 - cg08212479
 - cg02761733
 - cg00773359
 - cg03833601
 - cg04901136
 - cg06287431
 - cg04126584
 - cg02006142
 - cg08667128
 - cg07888234
 - cg02230085
 - cg06154408
 - cg06375949
 - cg11874627
 - cg07312357
 - cg02257550
 - cg11594498
 - cg02429674
 - cg03312332
 - cg03680128
 - cg10191283
 - cg07071417
 - cg06862167
 - cg08668790
 - cg05798633
 - cg01244934
 - cg11051738
 - cg08231189
 - cg11180771
 - cg09399498
 - cg08858521
 - cg11263507
 - cg11133732
 - cg03341991
 - cg10844272
 - cg07762458
 - cg08951638
 - cg08864240
 - cg08643852
 - cg08358671
 - cg09622269
 - cg00644351
 - cg03077062
 - cg05872485
 - cg02675896
 - cg11490076
 - cg08165661
 - cg01010931
 - cg09278276
 - cg05901852
 - cg04973505
 - cg06397322
 - cg06096313
 - cg08072310
 - cg01225698

-
- cg08932683
 - cg05856399
 - cg06406893
 - cg09923593
 - cg10261735
 - cg08023276
 - cg05337694
 - cg09698065
 - cg05563450
 - cg02394989
 - cg02873315
 - cg06308258
 - cg06280032
 - cg11046772
 - cg07474910
 - cg07356114
 - cg08179771
 - cg01718739
 - cg01370893
 - cg11656992
 - cg00167539
 - cg06206793
 - cg09987011
 - cg04398978
 - cg11428229
 - cg09370016
 - cg08142478
 - cg11242791
 - cg10439483
 - cg02743589
 - cg11157816
 - cg04475375
 - cg01019355
 - cg02959108
 - cg11787160
 - cg07820842
 - cg03773862
 - cg06615719
 - cg03345454
 - cg01829662
 - cg10585208
 - cg03962458
 - cg07698793
 - cg01789980
 - cg01413299
 - cg03665132
 - cg07094541
 - cg03260021
 - cg11345323
 - cg06427779
 - cg07917176
 - cg07778534
 - cg04823738
 - cg11390690
 - cg00287096
 - cg04982190
 - cg06535396
 - cg10030162
 - cg06527267
 - cg09340513
 - cg06501007
 - cg08286738
 - cg06240849
 - cg07330634
 - cg03301331
 - cg01385327
 - cg04429285
 - cg11275803
 - cg04165764
 - cg00777636
 - cg02045011
 - cg09816912

-
- cg10392768
 - cg10729496
 - cg08700032
 - cg05873766
 - cg06969206
 - cg03234186
 - cg09971646
 - cg04409945
 - cg06440348
 - cg06834875
 - cg10509407
 - cg03682192
 - cg09996789
 - cg06686226
 - cg07053697
 - cg11396267
 - cg10785311
 - cg01128482
 - cg04351131
 - cg10587940
 - cg00564061
 - cg08888203
 - cg07009504
 - cg11164766
 - cg03909417
 - cg07685145
 - cg07235805
 - cg09225230
 - cg00498305
 - cg02370022
 - cg05384664
 - cg03142458
 - cg06076480
 - cg06140138
 - cg01537486
 - cg09907521
 - cg11083807
 - cg01064373
 - cg04091927
 - cg06716968
 - cg03977231
 - cg02067211
 - cg08759112
 - cg04706867
 - cg00530638
 - cg00116946
 - cg00576435
 - cg09185948
 - cg10145204
 - cg01999295
 - cg00341885
 - cg06075754
 - cg02851062
 - cg02125191
 - cg01766850
 - cg07594531
 - cg03503295
 - cg09352338
 - cg11717507
 - cg02907513
 - cg00944431
 - cg02450981
 - cg10095114
 - cg08510658
 - cg08508761
 - cg06857289
 - cg06219821
 - cg01494994
 - cg10858568
 - cg02341119
 - cg01064307
 - cg09604725

-
- cg01410163
 - cg10282857
 - cg06419771
 - cg02340856
 - cg00523161
 - cg03448938
 - cg05932375
 - cg11678610
 - cg04285019
 - cg07549671
 - cg11195363
 - cg09229947
 - cg03447327
 - cg11379439
 - cg01173794
 - cg02772121
 - cg10433812
 - cg10387901
 - cg09243759
 - cg04370315
 - cg06065508
 - cg00331032
 - cg04032962
 - cg09903628
 - cg00202760
 - cg08289525
 - cg10779126
 - cg03221247
 - cg06045319
 - cg01869136
 - cg01078824
 - cg00419604
 - cg08848269
 - cg10402987
 - cg09563405
 - cg06732439
 - cg04966574
 - cg06456531
 - cg08119553
 - cg05569923
 - cg09770154
 - cg08097614
 - cg01942543
 - cg11724516
 - cg10221240
 - cg11077657
 - cg04476891
 - cg02545222
 - cg10453337
 - cg11161882
 - cg03615207
 - cg07226165
 - cg10818657
 - cg06947608
 - cg07897296
 - cg06400590
 - cg11343894
 - cg03454353
 - cg00914562
 - cg08069902
 - cg04515567
 - cg00751386
 - cg00219321
 - cg01987353
 - cg11835197
 - cg09537256
 - cg07775501
 - cg09233678
 - cg09849772
 - cg01789499
 - cg04268950
 - cg03420866

-
- cg00016360
 - cg04776470
 - cg07835289
 - cg07821197
 - cg10690003
 - cg00547727
 - cg04166962
 - cg07036412
 - cg07810522
 - cg10111134
 - cg08703857
 - cg03593471
 - cg02291424
 - cg00845219
 - cg06699489
 - cg04803944
 - cg05442717
 - cg05653604
 - cg05318503
 - cg00105606
 - cg07695379
 - cg05494008
 - cg11732257
 - cg06306751
 - cg06716182
 - cg10634136
 - cg01826367
 - cg03546505
 - cg03802120
 - cg03775459
 - cg08012219
 - cg03650009
 - cg01392017
 - cg10817093
 - cg09510559
 - cg01075271
 - cg03067828
 - cg11424776
 - cg07357081
 - cg11070056
 - cg07698804
 - cg03670441
 - cg07739188
 - cg04802248
 - cg07613512
 - cg08423052
 - cg10547527
 - cg11422521
 - cg06890890
 - cg05985560
 - cg10932242
 - cg07665487
 - cg05640342
 - cg08042220
 - cg03141679
 - cg09104660
 - cg09656405
 - cg09167119
 - cg04138046
 - cg00985115
 - cg06893980
 - cg07383757
 - cg10709021
 - cg05585563
 - cg04483936
 - cg04665732
 - cg01402569
 - cg07873926
 - cg07824888
 - cg02296376
 - cg04077668
 - cg01555408

-
- cg11486295
 - cg11127704
 - cg00420997
 - cg09166022
 - cg00563926
 - cg10627206
 - cg07600193
 - cg08597025
 - cg00989961
 - cg00254470
 - cg03518799
 - cg02119764
 - cg06295404
 - cg03754361
 - cg08434692
 - cg11541486
 - cg04598128
 - cg05271910
 - cg07164606
 - cg06449906
 - cg00833479
 - cg11867308
 - cg08339762
 - cg08416394
 - cg04700215
 - cg07118196
 - cg02673351
 - cg04660147
 - cg03322161
 - cg09329516
 - cg07782241
 - cg05684300
 - cg10947611
 - cg08379637
 - cg08559219
 - cg08058672
 - cg04540711
 - cg11676636
 - cg11500727
 - cg10583043
 - cg03192163
 - cg00241998
 - cg01408558
 - cg01723876
 - cg03108496
 - cg01113040
 - cg05116382
 - cg04031411
 - cg03083680
 - cg04800490
 - cg05292605
 - cg02647103
 - cg01673068
 - cg09378284
 - cg00166722
 - cg03344433
 - cg03774868
 - cg09509576
 - cg05750635
 - cg00295604
 - cg08204129
 - cg02932355
 - cg01741836
 - cg08387043
 - cg01579636
 - cg02739708
 - cg05874348
 - cg08999272
 - cg07829693
 - cg01550681
 - cg07295003
 - cg03198029

-
- cg08928882
 - cg07401045
 - cg08601917
 - cg03639170
 - cg09728392
 - cg01228243
 - cg08528417
 - cg05975881
 - cg03423524
 - cg05794227
 - cg07447193
 - cg09213929
 - cg01005322
 - cg05241924
 - cg08894790
 - cg05673293
 - cg00422699
 - cg11816600
 - cg02294791
 - cg07680589
 - cg05955287
 - cg02660097
 - cg01217984
 - cg01418910
 - cg07222022
 - cg02914497
 - cg00651821
 - cg01487661
 - cg06708432
 - cg06054715
 - cg01332403
 - cg03406535
 - cg04569804
 - cg01816714
 - cg01458865
 - cg06167037
 - cg07229001
 - cg05992301
 - cg05614072
 - cg01860370
 - cg07989221
 - cg06790197
 - cg01366467
 - cg01620739
 - cg08380957
 - cg11501236
 - cg09145900
 - cg03236725
 - cg03384000
 - cg09761040
 - cg02471319
 - cg04994084
 - cg11860760
 - cg06046216
 - cg00371368
 - cg00628697
 - cg09109450
 - cg06638338
 - cg07640605
 - cg11155625
 - cg09532095
 - cg00987461
 - cg07106615
 - cg00487848
 - cg07807709
 - cg09755872
 - cg08339602
 - cg06437740
 - cg04377282
 - cg11860977
 - cg10315231
 - cg01679542

-
- cg03989569
 - cg05861661
 - cg06178786
 - cg05149093
 - cg00323522
 - cg02537163
 - cg05179659
 - cg09112514
 - cg01432620
 - cg07388493
 - cg00622580
 - cg03842933
 - cg03506502
 - cg06257353
 - cg04588562
 - cg11581248
 - cg03621488
 - cg01557215
 - cg07833397
 - cg06764173
 - cg06948111
 - cg00343839
 - cg05778528
 - cg08224160
 - cg04887080
 - cg02475416
 - cg00371134
 - cg09767076
 - cg04349311
 - cg04436772
 - cg11800192
 - cg03912740
 - cg11653134
 - cg04140971
 - cg08496964
 - cg02371607
 - cg03997653
 - cg04140803
 - cg09167632
 - cg09816500
 - cg03931444
 - cg04278225
 - cg10916702
 - cg08495860
 - cg00514628
 - cg09420412
 - cg09627567
 - cg06161697
 - cg01011619
 - cg04202644
 - cg08884611
 - cg06685950
 - cg06489830
 - cg10488476
 - cg08994498
 - cg03960066
 - cg10744196
 - cg05009394
 - cg08802482
 - cg00766729
 - cg05867154
 - cg07693440
 - cg04179706
 - cg01940273
 - cg01357003
 - cg07436424
 - cg07152001
 - cg01351225
 - cg11046315
 - cg02543506
 - cg06872138
 - cg10367244

-
- cg11613003
 - cg10113107
 - cg09555153
 - cg07735777
 - cg04413397
 - cg00327516
 - cg06758644
 - cg11328127
 - cg07725829
 - cg01698392
 - cg06293365
 - cg11286023
 - cg09593402
 - cg04232649
 - cg05450995
 - cg03021120
 - cg09251291
 - cg11748882
 - cg05043048
 - cg01937068
 - cg07110854
 - cg00989538
 - cg05019568
 - cg00902849
 - cg01101380
 - cg08329683
 - cg08124446
 - cg04568274
 - cg05822031
 - cg11499699
 - cg11310908
 - cg05331060
 - cg00245957
 - cg05886386
 - cg06917617
 - cg02870741
 - cg01536744
 - cg07793207
 - cg00851154
 - cg06478398
 - cg00230074
 - cg06059147
 - cg11318307
 - cg08020395
 - cg09947609
 - cg01837969
 - cg05615443
 - cg11357542
 - cg06796271
 - cg02699898
 - cg01110955
 - cg09581848
 - cg05208605
 - cg09439260
 - cg04862290
 - cg01723575
 - cg08918031
 - cg05562327
 - cg03005121
 - cg11846466
 - cg11557463
 - cg08133930
 - cg07922606
 - cg06965961
 - cg01223793
 - cg09339194
 - cg05062741
 - cg03899775
 - cg10963011
 - cg08752303
 - cg00771935
 - cg06001205

-
- cg11573238
 - cg06984903
 - cg09880724
 - cg08817937
 - cg09979728
 - cg05848545
 - cg03371205
 - cg01810575
 - cg00969035
 - cg01918706
 - cg09012406
 - cg09555217
 - cg03146012
 - cg06387649
 - cg03525266
 - cg04179482
 - cg07848485
 - cg01606085
 - cg04457069
 - cg01867764
 - cg06365623
 - cg08656816
 - cg07981822
 - cg02593517
 - cg03744842
 - cg00574206
 - cg10403849
 - cg10976287
 - cg05569742
 - cg00825173
 - cg04748988
 - cg00176210
 - cg01233638
 - cg02742455
 - cg02897366
 - cg04121631
 - cg03863549
 - cg03140521
 - cg08198486
 - cg03965816
 - cg04742071
 - cg10301401
 - cg04260368
 - cg03280759
 - cg01820777
 - cg11150188
 - cg11297586
 - cg02661464
 - cg01869229
 - cg10839745
 - cg06173682
 - cg02163378
 - cg10076031
 - cg06783197
 - cg01774704
 - cg06556795
 - cg05072819
 - cg05835414
 - cg10215323
 - cg05210501
 - cg01141043
 - cg01371155
 - cg00807871
 - cg00333848
 - cg03718528
 - cg08965655
 - cg07814338
 - cg06422659
 - cg07875360
 - cg02059214
 - cg09404911
 - cg00393279

-
- cg07068375
 - cg05736824
 - cg03983008
 - cg01458062
 - cg09502111
 - cg08285388
 - cg05316555
 - cg04058563
 - cg03532420
 - cg04667538
 - cg09252528
 - cg03261408
 - cg06607825
 - cg11730023
 - cg03782130
 - cg06511274
 - cg06962918
 - cg03386991
 - cg05461140
 - cg04223160
 - cg09864185
 - cg03511735
 - cg08004620
 - cg08210637
 - cg10115348
 - cg06020182
 - cg03476791
 - cg09046813
 - cg07178977
 - cg10723617
 - cg06741112
 - cg02007236
 - cg01112778
 - cg02681842
 - cg06614142
 - cg05577957
 - cg05348746
 - cg11863728
 - cg02887458
 - cg00002749
 - cg08476485
 - cg07437546
 - cg06173509
 - cg11643457
 - cg06408550
 - cg09338875
 - cg08166971
 - cg03457195
 - cg05525601
 - cg00090813
 - cg08781448
 - cg07790733
 - cg01205391
 - cg07389839
 - cg00539368
 - cg10499102
 - cg00008819
 - cg08015755
 - cg11103393
 - cg04918708
 - cg06639870
 - cg08019253
 - cg08387293
 - cg05380793
 - cg02214414
 - cg08794582
 - cg08633154
 - cg03429785
 - cg07666312
 - cg11491056
 - cg03234813
 - cg10231028

-
- cg06367527
 - cg02446487
 - cg03167951
 - cg04486528
 - cg06108395
 - cg03420998
 - cg11760602
 - cg01488575
 - cg09665311
 - cg02067712
 - cg07324087
 - cg04115185
 - cg09715353
 - cg01574912
 - cg05155319
 - cg08935125
 - cg05478295
 - cg11734841
 - cg03119215
 - cg08339979
 - cg03603542
 - cg01105403
 - cg07191189
 - cg10367296
 - cg09906747
 - cg06808571
 - cg03352409
 - cg06065872
 - cg10099229
 - cg11140785
 - cg07527631
 - cg05063412
 - cg02018089
 - cg01290229
 - cg02444810
 - cg03160883
 - cg01212576
 - cg09425708
 - cg03731588
 - cg02701435
 - cg00584530
 - cg07838272
 - cg06424719
 - cg02703908
 - cg09035699
 - cg00319026
 - cg03953482
 - cg11508373
 - cg05225062
 - cg02156314
 - cg11562502
 - cg03486157
 - cg10583632
 - cg03202847
 - cg09331956
 - cg08806153
 - cg09163005
 - cg04477291
 - cg10319053
 - cg04127455
 - cg03745491
 - cg00444898
 - cg07151565
 - cg04434339
 - cg07898899
 - cg06217071
 - cg08506369
 - cg01969701
 - cg08382774
 - cg01751320
 - cg10480038
 - cg01415995

-
- cg11212172
 - cg07525221
 - cg03639185
 - cg03943218
 - cg09796576
 - cg07009284
 - cg01928147
 - cg00968203
 - cg09152042
 - cg11087755
 - cg03360490
 - cg11490941
 - cg03901475
 - cg07926502
 - cg11770404
 - cg05284727
 - cg06317173
 - cg03906843
 - cg01012666
 - cg07880244
 - cg04475095
 - cg06000635
 - cg02330106
 - cg11358549
 - cg07839105
 - cg11229872
 - cg02700348
 - cg04929759
 - cg04301742
 - cg05313771
 - cg04303382
 - cg06510074
 - cg01790530
 - cg08378356
 - cg03462096
 - cg05356319
 - cg05951864
 - cg02566611
 - cg07042014
 - cg10855528
 - cg09194159
 - cg05796838
 - cg10944833
 - cg05213896
 - cg06118584
 - cg11948988
 - cg03993687
 - cg04782213
 - cg11755201
 - cg02252000
 - cg02134705
 - cg02947253
 - cg07147271
 - cg06238944
 - cg04355222
 - cg11664987
 - cg09999907
 - cg06974409
 - cg03208214
 - cg11854860
 - cg06469570
 - cg05768558
 - cg05212836
 - cg04678462
 - cg11235663
 - cg00083801
 - cg03802817
 - cg09327602
 - cg10861925
 - cg04260587
 - cg09162146
 - cg11330108

-
- cg07055259
 - cg03811319
 - cg11819639
 - cg02094827
 - cg03314977
 - cg06153634
 - cg02133224
 - cg07687332
 - cg08579902
 - cg02490847
 - cg01765249
 - cg00419186
 - cg09585906
 - cg00054173
 - cg11793631
 - cg09554856
 - cg03465562
 - cg01110759
 - cg05009707
 - cg00159987
 - cg02652125
 - cg05584078
 - cg03004330
 - cg03432589
 - cg02141570
 - cg04085025
 - cg02655739
 - cg00320845
 - cg00485391
 - cg11405531
 - cg01344273
 - cg01597480
 - cg03838151
 - cg04436083
 - cg01935989
 - cg10071091
 - cg04926295
 - cg07503829
 - cg06430572
 - cg02945785
 - cg02517524
 - cg07911953
 - cg10394832
 - cg04152394
 - cg11808854
 - cg03577433
 - cg01953289
 - cg10866062
 - cg06490260
 - cg09381666
 - cg07000831
 - cg01698714
 - cg04761751
 - cg07577799
 - cg08006845
 - cg01437204
 - cg04067276
 - cg00095846
 - cg02821501
 - cg02278924
 - cg00320790
 - cg00698685
 - cg04544196
 - cg07593521

Apéndice E

Software

Todos los cálculos de esta tesis se han realizado con el siguiente software:

- Matlab R2016b
- R. R-studio 1.2.1335
- Python 2.7.1

