

**ESTUDIO DE LA PRESIÓN ARTERIAL Y SU RELACIÓN CON LA ENZIMA
CONVERTIDORA DE ANGIOTENSINA (ECA) Y EL POLIMORFISMO
INSERCIÓN/DELECIÓN (I/D) EN UN GRUPO POBLACIONAL
DE ARMENIA, QUINDÍO**

BRENDA MARYITH CASTIBLANCO MEDINA

**UNIVERSIDAD DEL QUINDÍO
FACULTAD DE CIENCIAS BÁSICAS Y TECNOLOGÍAS
PROGRAMA DE BIOLOGÍA
FACULTAD DE CIENCIAS DE LA SALUD
GRUPO DE INVESTIGACIÓN EN ENFERMEDADES CARDIOVASCULARES Y
METABÓLICAS (GECAVYME)
ARMENIA-QUINDÍO
2009**

**ESTUDIO DE LA PRESIÓN ARTERIAL Y SU RELACIÓN CON LA ENZIMA
CONVERTIDORA DE ANGIOTENSINA (ECA) Y EL POLIMORFISMO
INSERCIÓN/DELECIÓN (I/D) EN UN GRUPO POBLACIONAL
DE ARMENIA, QUINDÍO**

BRENDA MARYITH CASTIBLANCO MEDINA

**Trabajo de grado presentado como requisito para optar el título de
Bióloga**

DIRECTORA

NELSY LOANGO CHAMORRO Lic. MSc.

**UNIVERSIDAD DEL QUINDÍO
FACULTAD DE CIENCIAS BÁSICAS Y TECNOLOGIAS
PROGRAMA DE BIOLOGIA
FACULTAD DE CIENCIAS DE LA SALUD
GRUPO DE INVESTIGACION EN ENFERMEDADES CARDIOVASCULARES Y
METABOLICAS (GECAVYME)
ARMENIA-QUINDÍO**

2009

AGRADECIMIENTOS

Primeramente a Dios por darme la vida, y la fortaleza en los momentos difíciles que he tenido que afrontar.

A mi madre Deicy Medina Jaramillo quien ha dedicado toda su vida en mi crianza y educación, brindándome apoyo incondicional, amor y confianza para salir adelante.

A mi tío Luis Fernando Medina por todo el apoyo que nos ha brindado a mí, a mi madre y a mi hija.

A mis pastores Cesar Ipus y Viviana Zamorano, por sus oraciones y las bendiciones que han traído a mi vida.

A mi Directora Lic. MSc. Nelsy Loango Chamorro, ya que sin ella no hubiese sido posible la realización de este trabajo, por su paciencia y por haberme guiado durante este proceso.

Al Bioestadístico Jorge Enrique por su colaboración en el procesamiento de los datos.

A mis jurados y a todos los del Grupo de investigación GECAVYME, por la colaboración para realizar este proyecto especialmente a mi compañero Andrés Felipe Castro.

A todas aquellas personas que de una u otra forma me apoyaron y colaboraron en la realización de este proyecto.

DEDICATORIA

Este trabajo de grado es dedicado a mi padre Luis Ernesto Castiblanco por el ejemplo que me dio durante toda su vida, para ser una persona emprendedora y fiel a Dios, porque hasta el último día de su existencia sentí su respaldo incondicional y me dió la oportunidad de salir adelante.

A mi esposo Luis Gabriel Loaiza que fue mi amigo, mi compañero, mi amor, que me dio su apoyo y respaldo en todos los sentidos de mi vida, quien creyó en mí permitiéndome terminar esta carrera y dándome lo mas hermoso que tengo; mi hija.

A mi madre Deicy Medina Jaramillo y a mi hija Gabriela Loaiza Castiblanco, que han sido mi respaldo y mi motor para salir adelante, y doy gracias a Dios todos los días por permitirme tenerlas a mi lado.

CONTENIDO

	Pag.
RESUMEN	11
1. INTRODUCCIÓN	13
2. OBJETIVOS	16
2.1. General	16
2.2. Específicos	16
3. MARCO TEÓRICO	17
3.1. PRESIÓN ARTERIAL	17
3.1.1. Epidemiología de Enfermedades Relacionadas con la Presión Arterial	19
3.2. SISTEMA RENINA ANGIOTENSINA	21
3.2.1. Enzima Convertidora De Angiotensina (ECA)	24
3.2.1.1. Medición de la actividad de la enzima ECA	26
3.2.2. Gen de la ECA o DCP1	26
3.2.2.1. Polimorfismo I/D (Inserción/Delección)	27
3.3. POLIMORFISMO Y ACTIVIDAD DE ECA EN SUERO	28
3.3.1. Polimorfismo I/D y Presión Sanguínea	29
3.3.2. ECA, Edad y Presión Sanguínea	31
3.3.3. ECA, Género y Presión Sanguínea	33
3.3.4. Polimorfismo I/D del gen de la ECA e Índice de Masa Corporal	35
4. MATERIALES Y MÉTODOS	37
4.1. Tamaño de la muestra	37
4.2. Criterios de Inclusión	37
4.3. Criterios de exclusión	37
4.4. Toma de muestra	38
4.5. Actividad de la ECA en Suero	39
4.6. Extracción de ADN	40
4.7. Polimorfismo ID del gen de la ECA	40
4.8. Análisis de resultados	41

5. RESULTADOS	42
5.1. DATOS GENERALES	42
5.2. FRECUENCIAS ALÉLICAS Y GENOTÍPICAS DE LA POBLACIÓN	42
5.3. COMPORTAMIENTO DE LA PRESIÓN ARTERIAL EN LA POBLACIÓN.	44
5.3.1. Presión Sistólica, edad y género	44
5.3.2. Presión Diastólica, edad y género	46
5.4. COMPORTAMIENTO DE LOS NIVELES DE ECA SÉRICO EN LA POBLACIÓN.	47
5.4.1. Niveles de ECA edad y género	47
5.5. ÍNDICE DE MASA CORPORAL EN LA POBLACIÓN	48
5.5.1. Índice de Masa Corporal, edad y género	48
5.6. RELACIÓN ENTRE NIVELES DE ECA SÉRICO Y PRESIÓN ARTERIAL	50
5.6.1. Niveles de ECA, Presión Sistólica y Diastólica	50
5.7. RELACIÓN ENTRE EL POLIMORFISMO Λ D, ECA, PRESIÓN ARTERIAL E IMC EN LA POBLACIÓN.	51
5.7.1. Polimorfismo ID y Niveles de ECA en suero	51
5.7.2. Polimorfismo ID, Presión Sistólica y Diastólica	52
5.7.3. Polimorfismo ID de la ECA e Índice de Masa Corporal	53
6. DISCUSIÓN	54
7. CONCLUSIONES	62
8. RECOMENDACIONES	64
9. BIBLIOGRAFÍA	65
10. ANEXOS	70

LISTA DE FIGURAS

	Pag.
Figura 1. Sistema Renina Angiotensina Aldosterona (SRAA).	23
Figura 2. Esquema de la estructura del gen ECA y determinación del polimorfismo I/D.	26
Figura 3. Fotografía de gel de agarosa mostrando los tres genotipos del polimorfismo I/D.	28

LISTA DE TABLAS

	Pag.
Tabla 1. Variables edad, IMC, presión arterial y niveles en suero de ECA en la población estudiada.	43
Tabla 2. Frecuencias Alélicas y Genotípicas poblacionales	44
Tabla 3. Regresión entre los niveles de ECA y Presión Arterial Sistólica y Diastólica.	50

LISTA DE GRÁFICAS

	Pag.
Gráfica 1. Variación de la presión sistólica por género y grupos de edad	45
Gráfica 2. Variación de la presión diastólica por género y grupos de edad	47
Gráfica 3. Variación de los niveles en suero de ECA por género y grupos de edad	48
Gráfica 4. Variación del IMC por género y grupos de edad	49
Gráfica 5. Polimorfismo ID y Niveles de ECA en suero	51
Gráfica 6. Polimorfismo I/D, presión Sistólica y presión Diastólica	52
Gráfica 7. Polimorfismo I/D e Índice de Masa Corporal (IMC)	53

LISTA DE ANEXOS

	Pag.
Anexo 1. Informe del consentimiento	70
Anexo 2. Encuesta	71
Anexo 3. Prueba de Kruskal-Wallis para establecer el efecto del polimorfismo VD sobre los niveles de ECA	72
Anexo 4. Prueba de Kruskal-Wallis para establecer el efecto del polimorfismo VD sobre los valores de Presión Sistólica	73
Anexo 5. Prueba de Kruskal-Wallis para establecer el efecto del polimorfismo VD sobre los valores de Presión Diastólica	74
Anexo 6. Prueba de Kruskal-Wallis para establecer el efecto del polimorfismo VD sobre los valores IMC.	75

RESUMEN

Estudios han involucrado a los elementos del Sistema Renina Angiotensina Aldosterona (SRAA) en la aparición de trastornos cardiovasculares, por esta razón se ha venido estudiando la actividad de la enzima convertidora de angiotensina (ECA) y su polimorfismo de Inserción/Delección (I/D). En este trabajo se observó la relación de la presencia de los genotipos del polimorfismo I/D y los niveles de ECA en suero con la presión sanguínea en 1012 personas de la ciudad de Armenia en edades de 8 – 84 años a los cuales se les determinó la presión arterial, el índice de masa corporal (IMC), la actividad de la ECA y el polimorfismo I/D. Estos fueron separados por grupos de edad y género. Para el gen de la ECA: el alelo D (56.22%) y el genotipo ID (45%), fueron los mas frecuentes en la población. La presión sanguínea aumentó con la edad, teniendo una tendencia a ser mayor en hombres. El IMC tuvo el mismo comportamiento de la presión sanguínea a diferencia de las mujeres que tendieron a presentar valores mas altos. Los niveles de ECA en suero disminuyeron a medida que aumentó la edad, tendiendo a ser mas altos en los hombres. Se encontró relación estadísticamente significativa entre el polimorfismo I/D y niveles de ECA en suero, pero solo en los grupos de 11-19 años hombres y mayores de 60 años. Por ultimo, no se encontró relación estadísticamente significativa entre los genotipos del polimorfismo I/D y la presión arterial e IMC en la población estudiada.

Palabras claves: Enzima convertidora de angiotensina (ECA), polimorfismo I/D, presión sistólica, presión diastólica, Índice de Masa Corporal (IMC).

ABSTRACT

Studies have involved elements of the renin-angiotensin-aldosterone (SRAA) at the onset of cardiovascular disorders, for this reason it has been studied the activity of the Angiotensin converting enzyme in serum and its Insertion / Deletion (I / D) genetic polymorphism. In this paper we look at the relationship between the presence of the genotypes of the polymorphism I / D and serum ACE levels with blood pressure in 1012 individuals from the city of Armenia in ages from 8 - 84 years of which were determined blood pressure, body mass index (BMI), the activity of ACE and polymorphism I / D These were separated by age and gender. For the ACE gene, the D allele (56.22%) and the ID genotype (45%) were the most frequent in the population. Blood pressure increased as the elderly, tending to be higher in men. BMI had the same behavior of the difference in blood pressure that women had the tendency to show higher values. ACE levels in serum decreased with age, tending to be higher in men. We found a statistically significant relationship between polymorphism I / D and serum ACE levels, but only in groups of 11-19 years and men older than 60 years. Finally, it was found no statistically significant relationship between genotypes of the polymorphism I / D and blood pressure and BMI in the studied population.

Keywords: angiotensin converting enzyme (ACE), polymorphism I / D, systolic pressure, diastolic pressure, body mass index (BMI).

1. INTRODUCCIÓN

Es sabido que las enfermedades cardiovasculares (ECV) constituyen la principal causa de mortalidad a nivel nacional y mundial, y que el desarrollo de Hipertensión Arterial (HTA) es uno de los principales factores de riesgo para ECV. En Colombia, y en general en Sur América, se muestran resultados alarmantes en cuanto al desconocimiento general de la enfermedad y el poco grado de control de la misma, demostrándose así la gravedad de la HTA como problema de salud pública ⁽¹⁾.

Estudios epidemiológicos han puesto de manifiesto que alrededor de un 30% de la variación interindividual de la presión arterial (PA) en la población viene determinada genéticamente. Además, se ha demostrado una agregación familiar de la enfermedad muy significativa y que no es atribuible exclusivamente a factores ambientales compartidos, ya que la concordancia de PA es mayor en los hijos biológicos que en los adoptados ⁽²⁾.

Debido a esta contribución importante de la herencia en los niveles de PA, un enfoque genético se perfila como el más apropiado para identificar factores primarios de la HTA esencial. La intensa investigación fisiológica realizada en los últimos años ha permitido constatar que el sistema-renina-angiotensina aldosterona (SRAA) juega un papel fundamental en el control de la PA a través de

sus efectos en la homeóstasis del volumen extracelular y del sodio así como de su capacidad de regular el tono vasomotor, a causa de su principal producto activo la angiotensina II ⁽²⁾.

La angiotensina II, además de ser un vasoconstrictor potente, actúa como moduladora, directa o indirecta, del crecimiento de la fibra muscular lisa vascular, pudiendo contribuir además a las complicaciones vasculares de la HTA. Por ello, los diferentes componentes de este sistema, como son el angiotensinógeno, la renina, la Enzima Convertidora de Angiotensina (ECA) y los receptores AT1 de angiotensina II, constituyen genes candidatos de HTA esencial y por esta razón han sido motivo de investigación en los últimos años ⁽²⁾.

La ECA es una dipeptidil carboxipeptidasa I, que cliva la angiotensina I (AI) para convertirla en la potente hormona vasoconstrictora angiotensina II ⁽³⁾. La variabilidad de la actividad de la ECA depende fundamentalmente de polimorfismos genéticos como es el caso particular del polimorfismo *ID*, el cual fue estudiado por Rigat y colaboradores en 1990 ⁽⁴⁾. Se ha demostrado que este polimorfismo genera el 47% del total de la variación de la actividad de la ECA plasmática y que los genotipos *DD*, *ID*, *II* presentan valores altos, medios y bajos respectivamente de actividad.

A pesar de lo anterior se han encontrado registros que reportan que no hay asociación entre el polimorfismo *ID* y la presión arterial, argumentando que

factores como la raza, el sexo y la edad se presentan como variables independientes de la actividad de la enzima ⁽⁵⁾.

De esta manera el objetivo del presente estudio fue relacionar la presión arterial con los niveles de la enzima convertidora de angiotensina (ECA) y el polimorfismo *VD* en un grupo poblacional de Armenia, Quindío en un rango de edad de 8 a 84 años para la futura implementación de medidas que tiendan a disminuir la prevalencia de los trastornos de la presión arterial.

2. OBJETIVOS

2.1. General

Determinar la actividad de la Enzima Convertidora de Angiotensina en suero, el polimorfismo Inserción/Delección (I/D) y su relación con la Presión Arterial en un grupo poblacional de de Armenia, Quindío.

2.2. Específicos

- Comparar la presión arterial según grupo de edad y género en 1012 personas de 8 a 84 años de la ciudad de Armenia.
- Comparar los niveles de actividad de la Enzima Convertidora de Angiotensina (ECA) en suero según grupo de edad y género en 1012 personas de 8 a 84 años de la ciudad de Armenia.
- Relacionar la actividad de la Enzima Convertidora de Angiotensina (ECA) en suero con el polimorfismo I/D
- Relacionar el polimorfismo I/D con el Índice de Masa Corporal.
- Relacionar los niveles de la actividad de la Enzima convertidora de angiotensina (ECA) y polimorfismo I/D con la presión Arterial.

3. MARCO TEÓRICO

3.1. PRESIÓN ARTERIAL (PA)

El término “presión arterial” se refiere al nivel de “fuerza” que existe en el interior de las arterias. Esta presión es producida por el flujo de sangre⁽⁶⁾. Esta presión es imprescindible para que circule la sangre por los vasos sanguíneos y aporte el oxígeno y los nutrientes a todos los órganos del cuerpo para que puedan funcionar. Esta posee dos componentes: La presión arterial sistólica, que corresponde al valor máximo de la tensión arterial en sístole cuando el corazón se contrae, se refiere al efecto de presión que ejerce la sangre eyectada del corazón sobre la pared de los vasos; la presión arterial diastólica, que corresponde al valor mínimo de la tensión arterial cuando el corazón está en diástole o entre latidos cardiacos, y depende fundamentalmente de la resistencia vascular periférica, que se refiere al efecto de distensibilidad de la pared de las arterias, es decir al efecto de presión que ejerce la sangre sobre la pared del vaso ⁽⁷⁾.

La presión arterial se mide normalmente en milímetros de mercurio (mmHg) sobre la presión atmosférica. Los valores normales de presión arterial en niños es el percentilo igual o mayor de 90 para su edad ⁽⁸⁾ y en adultos van desde 100/60mmHg hasta 120/80mmHg. Valores por encima de 130/90mmHg son indicativos de Hipertensión o presión arterial alta y por debajo de 100/60 son indicativos de hipotensión o presión arterial baja ⁽⁷⁾.

La hipertensión arterial es poligénica y multifactorial ya que resulta de la interacción del medio ambiente con un conjunto de genes que confieren riesgo y/o protección ⁽⁹⁾.

La evidencia del componente genético de la hipertensión arterial esencial proviene de la observación de este desorden en familiares de primer grado de consanguinidad. Los hijos de padres hipertensos suelen presentar cifras de presión arterial superiores cuando se comparan con las cifras de presión arterial de hijos de padres normotensos ^(10,11).

El estudio de las bases genéticas de la hipertensión arterial esencial, comenzó formalmente en 1992 cuando un grupo de investigadores franceses y estadounidenses encontraron el gen del angiotensinógeno asociado con la hipertensión esencial en parejas de hermanos con este trastorno. De este gen se conocen muchas variantes pero fundamentalmente dos han sido asociadas a hipertensión arterial, aquellas que presentan metionina o treonina (M/T) en los codones 174 o 235 ⁽⁹⁾.

Desde entonces han sido varias las poblaciones estudiadas con el fin de reproducir esta asociación ⁽¹²⁾. En el caso del gen de la ECA, el polimorfismo más estudiado corresponde al de inserción/delección (I/D). Sin embargo se han reportado resultados positivos y negativos en la literatura, lo que al presente

genera gran controversia acerca del papel de estas variantes genéticas en genes que controlan la presión arterial en humanos ^(2, 4,5).

3.1.1. Epidemiología de Enfermedades Relacionadas con la Presión Arterial

Es sabido que los niveles elevados de presión arterial producen toda una serie de cambios estructurales en las arterias que aportan sangre al cerebro, corazón, riñones y otros órganos, produciendo variados tipos de afección ⁽¹³⁾.

El Riesgo de Mortalidad Cardiovascular se duplica con cada Incremento de 20/10 mmHg en la Presión Arterial Sistólica/Diastólica. Una presión arterial por encima de 155/95 aumenta 4 veces el riesgo de morir por cualquier causa cardiovascular, y este riesgo aumenta 8 veces cuando la presión se encuentra por encima de 175/105. La Reducción de 2 mmHg en la Presión Arterial Disminuye en 7% el riesgo de mortalidad por cardiopatía isquémica y en 10% el riesgo de mortalidad por Accidente Cerebro Vascular. La carga de la hipertensión seguirá aumentando debido a un número de factores, incluyendo el avance de la edad en la población y la prevalencia de factores de riesgo cardiovasculares ⁽¹⁴⁾.

Se considera que el 25% de la población en el mundo, tiene cifras de presión arterial superiores a 140/90 mmHg, lo cual se piensa que es el límite entre normotensión e hipertensión. La hipertensión arterial esencial cuya etiología no se conoce, es el tipo más frecuente de presión arterial elevada en humanos. En la

actualidad se acepta que en la génesis de la hipertensión arterial esencial existe un 50% de base ambiental y hasta un 50% de factores genéticos ⁽¹¹⁾.

América Latina vive una transición epidemiológica, con coexistencia de enfermedades infecciosas agudas y enfermedades cardiovasculares crónicas. La mortalidad cardiovascular representa el 26% de las muertes por todas las causas, pero podría experimentar un aumento epidémico debido a la creciente prevalencia de los factores de riesgo. Factores demográficos, como el envejecimiento poblacional, y factores sociales, como la pobreza y el proceso de aculturación, condicionan una alta prevalencia de hipertensión arterial. Alrededor de la mitad de los hipertensos ignoran que lo son, y sólo una pequeña fracción de los tratados están controlados ⁽¹⁵⁾. Por lo que respecta a la infancia, si bien la prevalencia no está bien establecida, se estima que oscila entre el 0,6% y el 11% en niños y adolescentes americanos ⁽¹⁶⁾.

En Colombia, según las últimas estadísticas de la Organización Panamericana de la Salud, la prevalencia de la hipertensión entre la población mayor de 15 años es de 12,6% y esta enfermedad constituye el primer factor de riesgo de enfermedades cardiovasculares, las cuales son la segunda causa de muerte en hombres y mujeres mayores de 45 años. Es más, la mortalidad de índole cardiovascular en Colombia alcanza una cifra de 176 por 100.000 habitantes ⁽¹⁷⁾,

La mortalidad de ECV en Armenia alcanza una tasa de 143x100.000 hbts. Para la enfermedad de isquemia del corazón en Colombia la tasa es de 254x100.000 hbts., comparado con la ciudad de Armenia que registra una tasa de 434x100.000 hbts. Esta situación es alarmante ya que dobla la tasa de incidencia de enfermedad isquémica reportada a nivel nacional ⁽¹⁸⁾.

En el Quindío, la mortalidad por enfermedades isquémicas ocupa el primer lugar por encima de los hechos violentos. Entre las primeras causas de consulta en la ciudad de Armenia, se registra la hipertensión. Esta situación es preocupante si se tiene en cuenta que esta enfermedad a su vez se comporta como factor de riesgo para infarto agudo miocardio y enfermedad cerebrovascular, eventos que constituyen la primera y cuarta causa de muerte en el municipio respectivamente ⁽¹⁸⁾.

3.2. SISTEMA RENINA ANGIOTENSINA

Uno de los sistemas más importantes que el cuerpo utiliza para la regulación de la presión arterial, es el Sistema Renina Angiotensina (SRA). Este sistema consiste en una cascada de interacciones entre enzimas y sustratos ⁽¹⁹⁾, funcionando cuando las células yuxtaglomerulares del riñón detectan una disminución del flujo sanguíneo y secretan renina, que transforma por medio de clivaje el angiotensinógeno, el cual es un tetradecapéptido sintetizado en el hígado, en angiotensina I (ATI), un decapeptido. Esta tiene pocos efectos presores

y en su paso por el pulmón es convertida en angiotensina II (ATII), por la enzima convertidora (ECA), una enzima dipeptil-carboxipeptidasa ubicada en las células endoteliales ^(20,21,22). La angiotensina II es un potente vasoconstrictor y además promueve la secreción de aldosterona que disminuye la pérdida de agua por la orina. La angiotensina II es un octapéptido considerado el principal componente activo del SRA. Este actúa ligado a una proteína G, y se acopla a los receptores AT1 y AT2 y por aminopeptidasas es convertida en Angiotensina III (ATIII) con escaso efecto vasoconstrictor ⁽²¹⁾.

La acción de la ATII se ejerce a nivel de los receptores de la angiotensina II (AT1 y AT2). La estimulación de los receptores AT1 produce los efectos deletéreos, vasoconstricción, hipertrofia miocárdica, proliferación celular vascular, liberación de catecolaminas, hormona antidiurética y estimulación de la sed. La estimulación de los receptores AT2 regulan efectos opuestos, aunque todavía no bien definidos. La ATII también se genera en las células del endotelio vascular (angiotensina tisular) y en la injuria miocárdica. Esta produce hipertrofia miocítica y fibrosis ⁽²¹⁾.

Otra vía enzimática, el homólogo ECA 2 actúa sobre la angiotensina I (ATI), separando solo un aminoácido de la ATI. El resultado es una molécula que tiene acciones muy diferentes a la ECA. La ATI, es convertida por la ECA 2 en Angiotensina 1-9 (nueve aminoácidos) que no tiene efectos sobre la presión arterial y es convertida por la ECA, en un corto péptido angiotensina 1-7, que es vasodilatadora y que se acopla a los receptores AT1 compitiendo con la ATII. Por

ello se puede inferir que la ECA 2 previene el efecto vasoconstrictor de la ATII actuando como un regulador negativo sobre el SRAA ⁽²¹⁾.

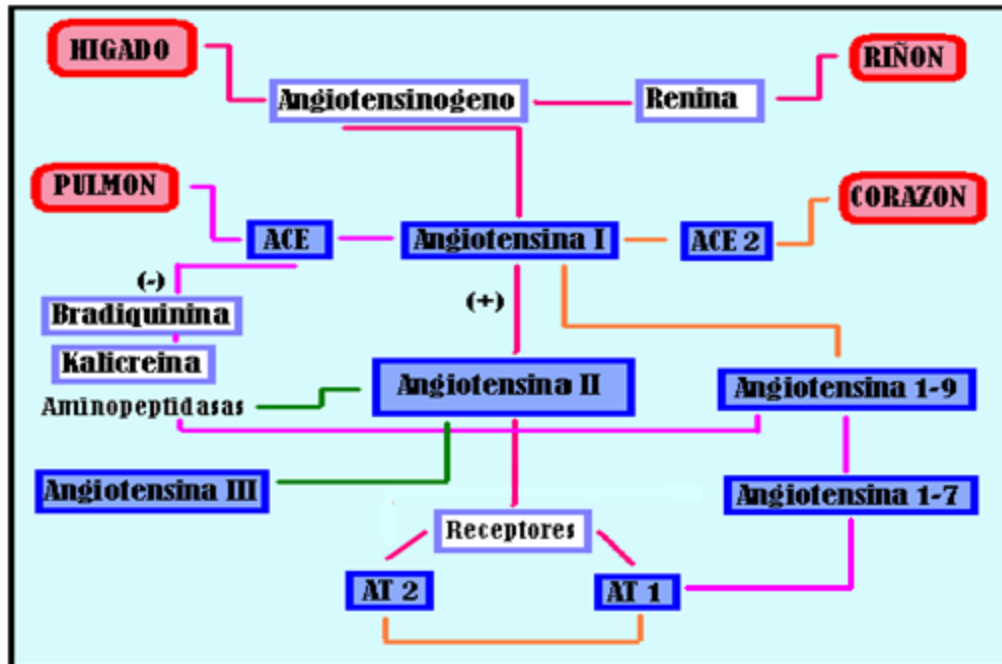


Figura 1. Sistema Renina Angiotensina Aldosterona (SRAA).

En general, al evaluar los efectos biológicos según el receptor, se tiene:

Receptor AT1: Vasoconstricción (preferencialmente coronaria, renal y cerebral), Retención de sodio y agua(aldosterona), proliferación fibroblástica, hipertrofia de miocitos, activación del sistema adrenérgico, acción citotóxica en el miocardio, incremento de la presión arterial, incremento de liberación de la hormona antidiurética (ADH), incremento de liberación de endotelina, estímulo de la producción de radicales superóxidos, y aumento de los niveles de inhibidor del activador del plasminógeno.

Receptor AT2: Vasodilatación, efectos antiproliferativo, diferenciación celular, reparación tisular, apoptosis, degeneración neuronal y desarrollo embrionario ⁽²³⁾.

El SRA es mucho más complejo de lo que se había pensado siendo capaz de generar una gran cantidad de péptidos biológicamente activos aptos para producir diversas acciones. En general el SRA controla la presión sanguínea, los líquidos y el balance electrolítico a través de efectos coordinados sobre órganos como el corazón, las arterias, los riñones, así como en la remodelación vascular, entre otros ⁽²³⁾.

3.2.1. ENZIMA CONVERTIDORA DE ANGIOTENSINA (ECA2)

La ECA, también conocida como kininasa II, EC 3.4.15.1 o dipeptidasa, es estructuralmente una proteasa dipeptil hidrolasa descubierta por primera vez en el plasma equino por Skegss y cols. en 1956 ^(24,25,26). La enzima presenta un peso molecular aproximado de 150 a 180 kilodaltons ⁽²⁷⁾. Existe una forma secretora localizada en el plasma y otra tisular, que se encuentra en la superficie luminal de las células endoteliales principalmente en el pulmón y en las células epiteliales del túbulo contorneado proximal (TCP). Sin embargo, su distribución en el organismo es amplia, encontrándose en el intestino, cerebro, testículo y en general en todo el lecho vascular ejerciendo sus funciones primordiales en el sistema cardiovascular y renal ⁽²⁵⁾.

La ECA cataliza el clivaje de la posición his-leu de angiotensina I para producir angiotensina II, un potente vasopresor octapéptido. Esta enzima tampoco es específica ya que también inactiva dos péptidos vasodilatadores: la bradiquinina y kaliceína, las cuales tienen funciones vasodilatadoras. La ECA del pulmón es considerada la principal fuente de ECA circulante en suero ^(28, 21).

Sin embargo, su actividad en la circulación es insuficiente por cuenta de la rapidez de conversión *In vivo*. Aunque la enzima del pulmón ha sido purificada y caracterizada como una glicoproteína. La baja concentración de la ECA presente en suero ha dificultado su aislamiento desde su fuente, así que la relación de las enzimas tisulares y circulantes permanece incierta ⁽²⁶⁾.

Esta enzima actúa también en otros sustratos presentándose en diferentes aspectos fisiológicos como: metabolismo neuronal, hematopoyesis, digestión, reproducción y participando en el metabolismo de la sustancia P (sustancia neuroactiva) en algunas áreas cerebrales y en la pared de los vasos sanguíneos. Otra función que se le ha otorgado es la inactivación de las encefálicas y el factor de liberación de la hormona luteinizante, entre otras ⁽²⁸⁾.

A pesar de que la biología molecular ha proporcionado importantes detalles sobre la estructura y función de la ECA, aun permanecen sin resolver numerosos interrogantes. Particularmente los referidos a la estructura terciaria (incluyendo

glicosilación) de la proteína, a la expresión y regulación por los tejidos, la especificidad de los dominios N y C, el significado del polimorfismo V/D en diversas patologías y el papel que desempeñan los homólogos de la ECA. ⁽²³⁾.

3.2.1.1. Medición de la actividad de la enzima ECA

La medición de la actividad en humanos de la ECA en suero se realiza por medio de un ensayo de espectrofotometría. El sustrato que se utiliza es un furanacryloyl-blocked tripeptide, 2-furanacryloyl-L-phenylalanyl-glycylglycine (FAPGG), el cual se somete a un cambio de color azul en el espectro de absorción a la hidrólisis en FA-PHE y Gly-Gly. El método es simple, rápido, sensible, preciso y muy adecuado tanto para fines clínicos y para la caracterización estructural y cinética de la enzima ⁽²⁸⁾.

3.2.2. GEN DE LA ECA O DCP1

En *Homo sapiens*, el gen que codifica a ECA está localizado en el brazo largo del cromosoma 17 (ubicación cromosómica: 17q23). El gen tiene 21 kilo bases (kb) y comprende 26 exones y 25 intrones (figura 2). En el registro del Centro Nacional de Información Biotecnológica (NCBI), hay en lista más de 160 polimorfismos del gen ECA., la mayoría de los cuales son polimorfismos de nucleótidos únicos (SNPs). Solamente 34 de estos polimorfismos están localizados en regiones codificantes; 18 de estos son mutaciones sin sentido ⁽²⁹⁾.

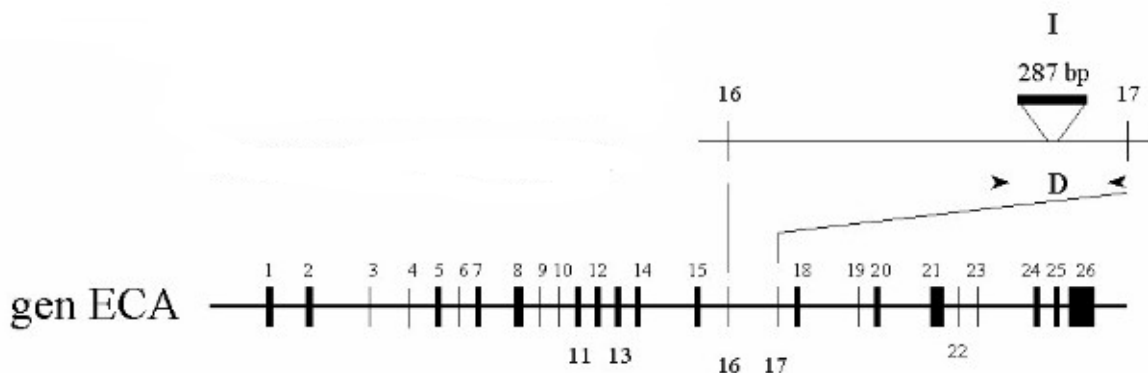


Figura 2. Esquema de la estructura del gen ECA y determinación del polimorfismo I/D.

Este gen codifica dos isoformas de la ECA; la forma somática (ECAs) con 170 kDa y la forma testicular (ECA_t) con 100 kDa. Estas difieren la una de la otra ya que la ECAs presenta dos sitios activos (Terminales N y C) mientras que la ECA_t tiene un sitio activo análogo al C terminal de la ECA y su función es desconocida aunque parece tener un papel fundamental en la reproducción masculina ⁽²⁹⁾.

3.2.2.1 POLIMORFISMO I/D (Inserción/Delección)

El gen de la ECA presenta variaciones intrónicas y exónicas, como es el caso del polimorfismo de inserción y delección I/D de la ECA, el cual consiste en la presencia (inserción) o la ausencia (delección) de un fragmento de 287 pares de bases en el intrón 16 del gen, que podría provocar variaciones individuales en los niveles de la ECA en suero ⁽²¹⁾. El polimorfismo I/D de la ECA define tres genotipos (figura 3), cuando no existe la delección es II (490 bp), si solo ocurre en uno de los alelos es ID, pero si los dos alelos presentan la delección será DD (190 bp) ⁽⁴⁾.

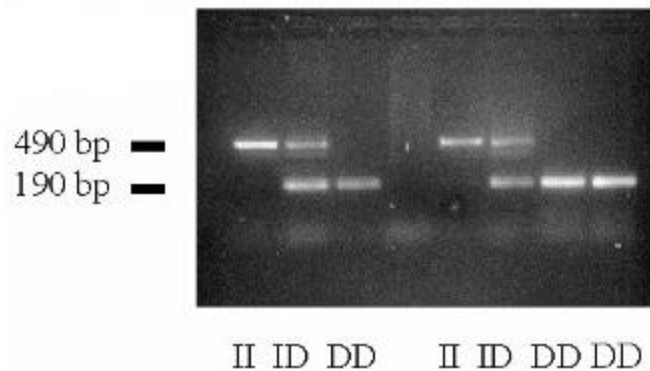


Figura 3. Fotografía de gel de agarosa 1,5 % mostrando los tres genotipos del polimorfismo I/D (II,ID,DD) y sus respectivos pesos (tinción con bromuro de etídeo).

3.3. POLIMORFISMO Y ACTIVIDAD DE ECA EN SUERO

Los niveles plasmáticos de la ECA son estables cuando se mide en varias ocasiones en el mismo individuo, mientras que las grandes diferencias se observan de un individuo a otro. Esto sugiere un fuerte control a largo plazo de los niveles plasmáticos, posiblemente con orígenes genéticos ⁽²⁹⁾.

En 1990, Rigat y colaboradores⁽⁴⁾ publicaron un importante informe que proporcionó el impulso para seguir estudiando el polimorfismo I/D de este gen. La media de los niveles de actividad de la ECA de aquellos que tenían el genotipo DD fue aproximadamente el doble de aquellos con el genotipo II y las personas que tenían el genotipo ID tenía niveles intermedios indicando codominancia ⁽²⁹⁾. Estudios posteriores mostraron que el polimorfismo I/D no solo está involucrado en los niveles plasmáticos de ECA sino que también es detectado en los niveles tisulares.

Estudios presumen que el polimorfismo I/D esta ligado a un desequilibrio con variantes funcionales que determinan la actividad de la ECA plasmática explicando un 47% de la variabilidad fenotípica de esta ^(22,30). Así que el alelo D esta asociado con el incremento de la actividad de ECA en sujetos blancos y asiáticos ⁽³¹⁾.

Un estudio en una población Iraní llevo a la conclusión que la concentración plasmática de la ECA en las personas con el genotipo DD es significativamente mayor que aquellos que tenían genotipos II y ID, mostrando que en estos últimos no tienen diferencia significativa entre los niveles de ECA en suero, concordando éste con los estudios anteriores ⁽³²⁾.

Sin embargo, hay estudios donde no se presenta asociación entre el polimorfismo I/D de la ECA y los niveles plasmáticos de la enzima, atribuyendo esto a otros factores no solo genéticos sino también a la raza, sexo, edad, entre otras. Tal es el caso de Bloem y colaboradores en 1996 que no encontraron dicha asociación en Afroamericanos ⁽³³⁾.

3.3.1. Polimorfismo I/D de la ECA y Presión Sanguínea

Se ha realizado un inmenso número de estudios publicados hasta la fecha para observar la asociación entre el polimorfismo I/D y numerosos resultados clínicos como Hipertensión, cáncer de seno, nefropatía, y diabetes tipo 2, entre otras. Estas investigaciones incluyen no sólo la presencia o la incidencia de la enfermedad, sino también que abarca otros aspectos, como los síntomas y

manifestaciones, eficacia de los medicamentos y terapias, la interacción con otros factores genéticos o medioambientales, las tasas de recuperación, la progresión de la enfermedad, y también para la supervivencia ⁽²⁴⁾.

Según Deddish PA et al. en 1996, el polimorfismo *I/D* ha sido implicado en la patogénesis de la hipertensión esencial ^(34,30). En distintas poblaciones, concentraciones circulantes mayores de ECA y la producción de la Angiotensina II se asocian con la presencia del alelo D y posiblemente están relacionadas con un incremento de morbilidad cardiovascular, renal y las complicaciones crónicas de la diabetes. En humanos, este polimorfismo podría ser un marcador de una secuencia variante cercana, aún no identificada, que modula la expresión del gen de la ECA de forma que el alelo D está asociado con mayor actividad de la ECA en plasma, linfocitos y tejido cardíaco ^(35, 36).

Un estudio realizado por Zhu M et al. en el año 2001, determinó que la frecuencia alélica para el alelo D era superior en mujeres con hipertensión inducida por el embarazo que en las gestantes normotensas, mostrando que la variación genética del locus de la ECA esta involucrado en un elevado riesgo de presentar hipertensión durante el embarazo; además, sugiere que el gen de esta enzima puede contribuir a la patogénesis de la hipertensión ⁽³⁷⁾.

Sin embargo algunos estudios no han encontrado asociación entre el genotipo *I/D* y enfermedades cardiovasculares, colocando también en consideración la edad, el

sexo, la raza, y las condiciones ambientales en las diferentes poblaciones estudiadas ^(5,38).

3.3.2. ECA, edad y presión sanguínea

Se ha considerado que la actividad de la ECA podría determinar de alguna manera los valores circulantes y tisulares de angiotensina II y contribuir a regular el tono vascular, la presión arterial y posiblemente algunos procesos de remodelado cardiovascular ⁽³⁵⁾. El cuerpo usa la ECA para ayudarle a regular la presión sanguínea, haciendo los vasos más angostos cuando necesita subir la presión. En algunas personas con alta presión sanguínea (hipertensión), esta enzima está muy activa. Esto puede producir alta presión y aumentar el trabajo que tiene que realizar el corazón y otros órganos ⁽³⁰⁾.

A pesar de esto, algunos estudios muestran que ni la actividad de la ECA ni el polimorfismo *VD* se encuentran implicados o asociados con la presión arterial ^(23,38,39), ya que la *All* puede ser sintetizada en los tejidos por otras enzimas proteolíticas, como las quinasas, no sólo a partir de angiotensina I (*AI*), sino de angiotensinógeno directamente, por lo que la *All* puede generarse fuera del control de la renina o de la enzima convertidora de angiotensina (*ECA*) ⁽⁴⁰⁾.

Con relación a la edad, estudios han demostrado que los niveles de ECA en plasma son mucho mayores en niños que en adultos, sugiriendo que los niveles de esta enzima tienden a decrecer con la edad, la razón de este hecho es

desconocida, aunque se puede atribuir al crecimiento, ya que hay hiperactividad de las células endoteliales ⁽⁴¹⁾.

Contrario a lo anterior, la presión arterial aumenta con la edad, así en el recién nacido, el rango para valores sistólicos y diastólicos son: 60-90 mmHg y 20-60 mmHg respectivamente. Por lo general, ambas presiones aumentan 2 a 3 mmHg por año, hasta la adolescencia ⁽⁸⁾.

La hipertensión en la infancia es diferente a la del adulto. Se considera hipertensión si las cifras de presión arterial son iguales o superiores al percentil 95 de la distribución por edad y sexo, valorándose la influencia del peso y la talla. Una presión arterial normal-alta corresponde a cifras entre los percentiles 90 y 95. Se debe descartar la existencia de HTA secundaria, siendo ésta más probable cuanto menor sea la edad de inicio de la hipertensión, y cuanto más joven es el paciente hipertenso es más probable que la HTA sea de origen congénito ⁽⁴²⁾.

La población mayor de 65 años, se ha hecho notoriamente más numerosa en los últimos 30 años. Se considera que la hipertensión es un importante factor de riesgo tratable en esta población (se estima que un 40% de personas mayores de 60 años tienen hipertensión) ⁽⁴³⁾. Siendo la hipertensión sistólica aislada la más frecuente en los adultos mayores, y en compañía con el aumento de la presión de pulso (>65 mmHg) se vuelven buenos marcadores para pronosticar la mortalidad cardiovascular ⁽¹⁵⁾.

3.3.3. ECA, género y presión sanguínea

Los mecanismos responsables de las diferencias de género en el control de la presión arterial no están claros. Sin embargo, hay evidencia significativa que los andrógenos, tales como la testosterona, desempeñan un importante papel en las diferencias asociadas con la regulación de la presión sanguínea ⁽⁴⁴⁾.

Un estudio realizado en una población Iraní mostró que los niveles de ECA en plasma en hombres fueron significativamente superiores que en las mujeres ⁽³²⁾. Otros estudios poblacionales más recientes, realizados con más de 1000 sujetos han demostrado asociación y ligamiento del gen de la ECA con Hipertensión Arterial (HTA) esencial únicamente en la población masculina. Así, en un estudio sobre más de 3000 participantes del estudio de Framingham, en Estados Unidos, se demuestra que el genotipo D/D se asocia a hipertensión arterial sólo en hombres, con un riesgo relativo de 1,59 después de ajustar por índice de masa corporal, diabetes, tabaquismo, ingesta de enol y la presencia de cardiopatía isquémica. Esta relación era significativa sobre todo siguiendo un modelo de herencia recesivo o aditivo. Tomando la PA como variable continua, la PA diastólica era significativamente más elevada en los sujetos varones D/D (81,6 mmHg) que en los I/D (80,9 mmHg) o los II (79,6 mmHg). Además, utilizando el modelo de hermanos afectados por presiones altas, se demostraba ligamiento entre PA diastólica y polimorfismo I/D de la ECA en varones y no en mujeres o en la muestra considerada globalmente. Esto viene a reforzar previos hallazgos de

asociación entre actividad plasmática de la ECA y presión arterial en varones pero no en mujeres ⁽³²⁾.

Las diferencias de género asociadas en la presión arterial observadas en humanos también han sido documentadas en varios modelos de animales. En modelos de ratas hipertensas, muchos investigadores han encontrado que los machos tienen la presión sanguínea más alta que las hembras. Esto se debe posiblemente por que los estrógenos desempeñan un papel en la protección de la mujer a desarrollar presiones sanguíneas más altas ⁽⁴⁴⁾.

Sin embargo, esta relación se invierte hasta casi la quinta década de la vida (45 años) y correspondiendo con el inicio de la menopausia, encontrando mayor prevalencia de HTA en la mujer que en el hombre ^(45,46). Aunque la influencia de la menopausia sobre la presión arterial (PA) permanece incierta, diferentes observaciones sugieren que el déficit estrogénico puede influir en el aumento de la PA (4). Sin embargo, los cambios fisiológicos concomitantes de la edad también contribuyen a la elevación de la PA y al desarrollo de HTA en personas mayores tanto en hombres como en mujeres ⁽⁴²⁾.

3.3.4. Polimorfismo I/D del gen de la ECA e índice de masa corporal

La obesidad es una enfermedad crónica cuya prevalencia va en aumento por lo que su prevención es un reto importante en salud pública. Se define como un exceso de peso corporal a expensas de acumulo de tejido adiposo. Desde el

punto de vista antropométrico, la fórmula más empleada es el índice de masa corporal (IMC), es el cociente entre el peso en kilogramos y la talla en metros al cuadrado. Un valor superior a 30 es indicativo de obesidad ⁽⁴⁷⁾.

Estudios transversales y longitudinales han demostrado relación positiva entre obesidad y presión arterial. El exceso de peso está asociado con un riesgo seis veces mayor de padecer HTA, al igual que un IMC mayor de 27. Por cada 10 Kg de aumento de peso, la presión arterial sistólica (PAS) aumenta de 2-3 mmHg y la presión arterial diastólica (PAD) de 1-3 mmHg ⁽⁴⁸⁾.

En los últimos años, se han asociado una serie de genes con el Síndrome Metabólico (SM). Entre los más estudiados se cuenta con la Leptina y Receptor de Leptina, y los tres miembros de esta familia de proteínas (UCP1, UCP2, UCP3); los genes de adrenoreceptores: Receptor 3-Adrenérgico, Receptor 2-Adrenérgico; el Factor de Necrosis Tumoral α (TNF- α) y, finalmente, el gen de Adiponectina, entre otros ^(49, 50).

Estudios *in vitro* sugieren que los altos niveles de la ECA puede aumentar el riesgo de obesidad por el aumento de las concentraciones de angiotensina II. La angiotensina II acelera la conversión de preadipocitos a adipocitos y aumenta el almacenamiento de lípidos a través de la estimulación de la producción prostaciclina ⁽⁵¹⁾. En la actualidad se han realizado estudios de asociación entre la enzima convertidora de angiotensina (ECA) y el polimorfismo de Inserción/Delección con relación al IMC, pero los resultados no han sido coherentes

ya que las diferencias entre los genotipos del polimorfismo *1D* del gen de la angiotensina y el IMC se han atribuido al sexo y a las diferencias raciales ⁽⁵¹⁾. Aunque lo anterior no está claro, lo que sí se ha confirmado, es la relación de la obesidad con la presión arterial ⁽⁴⁸⁾.

4. MATERIALES Y MÉTODOS

4.1. Tamaño de la muestra

Se estudió un total de 1012 personas voluntarias dentro del rango de edad de 8 a 84 años en la ciudad de Armenia, Quindío.

4.2. Criterios de Inclusión

- Personas voluntarias entre 8 – 84 años, aquellos menores de 18 años con autorización de sus padres (anexo 1 y 2).
- Personas aparentemente sanas.

4.3. Criterios de exclusión

- Personas con hipertensión diagnosticada
- Personas con enfermedad renal o cardiopatías
- Personas que consuman inhibidores de ECA (captopril, Quinapril, Lisinopril, -- Enalapril, Etc.) y anticonceptivos.

4.4. Toma de muestras

Previo a la toma de la muestra, los sujetos participantes en el estudio leyeron y firmaron el consentimiento informado y llenaron una encuesta que se encuentra en los archivos del laboratorio de bioquímica de la universidad del Quindío, en el que se les explicaba todo lo concerniente al proyecto de investigación, y aspectos bioéticos necesarios para la ejecución del mismo.

Al laboratorio de Bioquímica y Genética de la Facultad Ciencias de la Salud asistieron los sujetos participantes en el estudio y se les tomó una muestra de sangre (10ml de sangre venosa), la cual fue extraída por veno-punción por personal capacitado para ello.

Se obtuvieron dos tubos de sangre por persona, el primero en un tubo sin anticoagulante para la obtención del suero y realizar la medición de la actividad enzimática. El otro tubo contenía heparina como anticoagulante para la posterior extracción de ADN a partir de sangre total.

A estas personas se les tomó la presión arterial en posición sentada y en reposo al inicio y al final de la entrevista, empleando el equipo adecuado y por personal capacitado. Posteriormente se promedió dichas presiones arteriales para obtener una medida final de presión sistólica y diastólica.

4.5. Actividad de la ECA en Suero

La actividad de ECA en suero se determinó usando el método reportado por Simonetta Ronca – Testoni 1983 ⁽²⁸⁾, basado en la hidrólisis enzimática del Furilacriloil-L-fenilalanil-glicil-glicina (FAPGG), por la ECA del suero, hasta furilacriloil-L- fenil (FAP) y glicil – glicina (Gly-Gly).

Se incubaron 50 ul del suero a 37°C durante 20 minutos con 450 ul de agua destilada y 500 ul de buffer (0,8 mM/L FAPGG, 400 mM/l NaCl, 50 mM/L buffer Hepes, pH 8,25). Como blanco se utilizó el mismo suero, bajo las mismas condiciones pero adicionando 5 µl EDTA 3.5 mM. La absorbancia se midió en un espectrofotómetro Milton Roy Génesis 5 a 345 nm. Las muestras se procesaron por duplicado.

La actividad de la enzima se calculó mediante la siguiente ecuación:

$(\Delta A \times V_t \times 1000/t) / (0.5 \times V_s)$, donde ΔA es la diferencia entre absorbancia entre el buffer con las muestras y el buffer con el blanco, V_t el volumen final del ensayo, 1000 convierte Unidades/ml en Unidades/litro, t es el tiempo de incubación, 0.5 es la absorbancia de la hidrólisis de 1mM de FAPGG bajo condiciones del ensayo, y V_s es el volumen de la muestra de suero (0.05 ml).

Una unidad (1U) de ECA es la cantidad de la enzima que convierte 1 µmol de FAPGG en FAP y Gly – Gly por minuto a 37°C.⁽²³⁾.

4.6. Extracción de ADN

El ADN se extrajo usando el Kit de extracción Wizard Genomics (casa comercial PROMEGA). La calidad y cantidad del ADN extraído fue visualizado en un gel de agarosa al 1 % teñido con bromuro de Etídio.

4.7. Polimorfismo I/D del gen de la ECA

El polimorfismo inserción/delección de la ECA fue detectado mediante la reacción en cadena de la polimerasa (PCR). Las reacciones se llevaron a cabo según la metodología de Rigat y col. (1992). Utilizando 10 pmoles de cada primer: forward 5'-CTG GAG ACC ACT CCC ATC CTT TCT-3' y reverse 5'-GAT GTG GCC ATC ACA TTC GTC AGA T-3' en un volumen final de 25µl conteniendo 1X PCR buffer (Perkin Elmer), 3mM MgCl 0.2, 0.5mM dNTPs y 1U de Taq polimerasa (Perkin Elmer). La amplificación fue realizada en un termociclador PTC-100 MJ Research, desnaturalización por 1 minuto a 94°C y 30ciclos con los siguientes pasos 45 s a 94°C 1 minuto a 62°C y 1 minuto a 72°C. El producto de PCR se visualizó mediante electroforesis en gel de agarosa al 2,5% y la tinción con bromuro de etídio. El resultado de la PCR fue un fragmento de 190pb para el genotipo (D/D) y un fragmento de 490pb para el genotipo (I/I). Para individuos heterocigotos el polimorfismo se determinó en el gel por la presencia de una banda de 490pb y otra de 190pb (I/D) ⁽⁵²⁾.

4.8. Análisis de resultados

La información de los pacientes se almacenó en el programa de Excel 7.0. Se realizó la prueba de χ^2 para comprobar si la población se encontraba en equilibrio genético Hardy-Weinberg. El nivel de significancia para 1 grado de libertad es 3,84, si, el valor χ^2 es menor, no se rechaza la hipótesis nula.

Los valores de presión sistólica y diastólica de cada grupo de acuerdo al genotipo del polimorfismo I/D de gen de la ECA y al índice de Masa Corporal (IMC) fueron comparados mediante el programa statistix 8. Se calcularon intervalos de confianza (IC) para el 95% en todos los casos estudiados, considerando que existe significación estadística cuando $p < 0.05$, o sea, cuando los intervalos no se superponen. Se realizó la prueba de Kruskal-Wallis para establecer el efecto del polimorfismo I/D sobre los niveles de ECA sérico, la presión arterial y el IMC en todos los casos.

5. RESULTADOS

5.1. DATOS GENERALES

Se estudió una población de 1012 personas entre los 8 – 84 años de la ciudad de Armenia, Quindío, que asistieron voluntariamente a la toma de la muestra, y los cuales se ajustaron a los parámetros de selección descritos en la metodología. Las personas que participaron en el estudio lo conformaron 422 hombres (41.6%) y 590 mujeres (58.3%). Estos fueron divididos en grupos de edades de la siguiente manera: niños de 8-10 = 112 (11%), adolescentes de 11-19 = 425 (41.9%), adultos de 20-44 = 221 (21.8%), adultos de 45-59 = 139(13.7%), y adultos mayores 60-84 = 115 (11.3%). Las características basales de la población total se pueden observar en la tabla 1, según las diferentes edades y sexo. Para la población general se observa una presión sistólica promedio de 107.45 mmHg; una presión diastólica promedio de 64.23 mmHg; niveles promedio de ECA en suero de 105.46 U/L Y un IMC promedio de 22.34 kg/m².

5.2. FRECUENCIAS ALÉLICAS Y GENOTÍPICAS DE LA POBLACIÓN ESTUDIADA.

En la tabla 2 se observan las frecuencias alélicas y genotípicas, mostrándose una mayor expresión del genotipo *VD* (45%), y prevalencia del alelo *D* (56.22%) en esta población.

Tabla 1. Número de personas estudiadas, promedio muestral y estimación del 95% ($P \leq 0.05$) para las variables edad, IMC, presión arteriales sistólica y diastólica y niveles en suero de ECA. Los datos corresponden a registros de personas de diferentes edades que asistieron al laboratorio de Bioquímica y Genética de la Facultad Ciencias de la Salud en la Universidad del Quindío

Grupos de edad	Sexo	Edad			IMC		P. Sistólica		P. Diastólica		ECA	
		n	\bar{x}	IC 95 %	\bar{x}	IC 95 %	\bar{x}	IC 95 %	\bar{x}	IC 95 %	\bar{x}	IC 95 %
8-10 años	F	52	9.30	(9.08, 9.53)*	16.09	(15.55,16.63)*	85.98	(83.70,88.25)*	54.34	(52.03,56.65)*	160.90	(145.67,176.14)*
	M	60	9.25	(9.04, 9.45)	16.48	(15.63,17.34)	85.61	(82.92,88.30)	54.15	(51.52,56.77)	143.73	(130.62,156.85)
11-19 años	F	219	14.63	(14.34,14.92)	20.05	(19.61,20.49)	97.53	(96.12,98.93)	61.68	(60.32,63.05)	117.8	(110.94,124.85)
	M	206	14.23	(13.91,14.55)	18.91	(18.46,19.36)	98.99	(97.09,100.88)	60.68	(59.23,62.14)	139.00	(130.79,147.20)
20-44 años	F	127	34.03	(32.95,35.12)	24.95	(24.16,25.73)	108.08	(105.83,110.32)	60.86	(58.57,63.15)	66.26	(61.48,71.04)
	M	94	31.71	(30.20,33.22)	24.41	(23.62,25.21)	114.94	(111.78,118.10)	68.97	(66.02,71.93)	76.90	(65.65,88.15)
45-59 años	F	100	54.08	(53.33,54.82)	28.50	(27.59,29.41)	128.67	(125.58,131.76)	71.82	(69.14,74.49)	78.64	(68.69,88.59)
	M	39	52.38	(50.91,53.85)	25.67	(24.25,27.09)	125.82	(117.41,134.23)	77.10	(73.18,81.02)	85.94	(69.57,102.32)
60 o más años	F	92	65.56	(64.50,66.62)	27.71	(26.71,28.71)	130.63	(127.83,133.43)	72.72	(70.06,75.38)	70.95	(62.23,79.67)
	M	23	67.17	(64.17,70.16)	27.32	(25.34,29.29)	132.96	(125.30,140.61)	81.91	(76.92,86.90)	72.69	(52.68,92.70)
General		1012	29.15	(27.93,30.37)	22.34	(22.00,22.68)	107.45	(106.21,108.69)	64.23	(63.39,65.07)	105.46	(101.79,109.13)

*: Valor mínimo y máximo para cada grupo

Tabla 2. Frecuencias Alélicas y Genotípicas poblacionales

ALELOS	FRECUENCIA	
	ALELICA	PORCENTAJE
D	0.5622	56.22
I	0.4378	43.78
GENOTIPOS	FRECUENCIA	
	GENOTIPICA	PORCENTAJE
DD	0.34	34
ID	0.45	45
II	0.21	21
	X²	6.6894

A los datos anteriores se les realizó la prueba de chi-cuadrado, donde se obtuvo un resultado de $X^2 = 6,68$ (tabla 2). Esto nos muestra que la hipótesis nula (H_0) se rechaza, ya que hay un grado de libertad, donde el nivel de significancia para un grado de libertad es $X^2 = 3.84$, por lo tanto el valor de chi-cuadrado es mayor mostrando que para la muestra poblacional de Armenia el polimorfismo ID de la ECA no se encuentra en equilibrio Hardy-Weinberg.

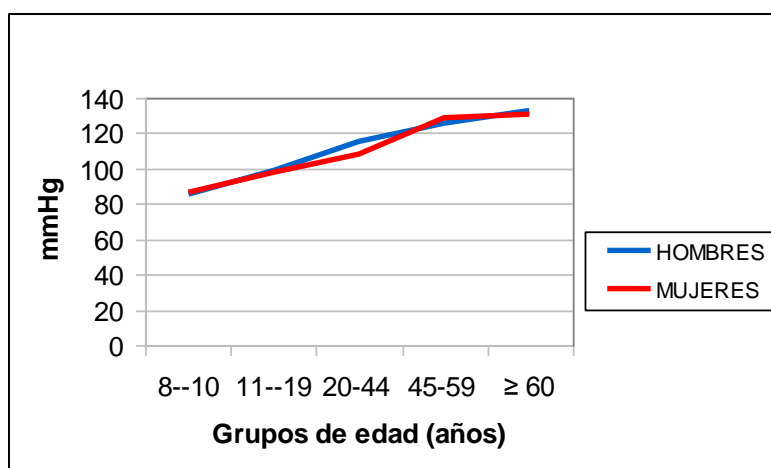
5.3. COMPORTAMIENTO DE LA PRESIÓN ARTERIAL EN LA POBLACIÓN.

5.3.1 Presión sistólica, edad y género

De acuerdo con la tabla 1 la presión sistólica es menor en el grupo de edad de 8 a 10 años (83.7, 88.25) mmHg, además se observa que la presión sistólica aumenta paulatinamente con la edad (Gráfica 1), presentando los mayores valores en los adultos mayores de 60 años (125.30, 140.61) mmHg. Al analizar por género se observa que entre los niños (8-10 años) las diferencias no son estadísticamente significativas, entre los adolescentes (11-19 años) hay una

tendencia a presentar mayor presión sistólica en los hombres. En el grupo de los adultos de 20 a 44 años se observa que los hombres presentan mayor presión sistólica (111.78,118.10)mmHg, con respecto a las mujeres (105.83, 110.32)mmHg y las diferencias son estadísticamente significativas. Finalmente, en los adultos mayores de 45 años también se observa una tendencia a presentarse mayores niveles de presión en los hombres; sin embargo, las diferencias no son estadísticamente significativas.

Al observar el comportamiento de la presión sanguínea las mujeres tienen diferencias significativas entre los grupos de edades hasta los 45 años (tabla 1). De aquí en adelante no hay diferencias significativas. Por otra parte, en los hombres hay diferencias significativas entre niños (82.92,88.30)mmHg, adolescentes (97.09,100.88)mmHg y adultos de 20-44 años (111.78, 118.10) mmHg, pero a partir de los 20 años en adelante no se presentan diferencias significativas.



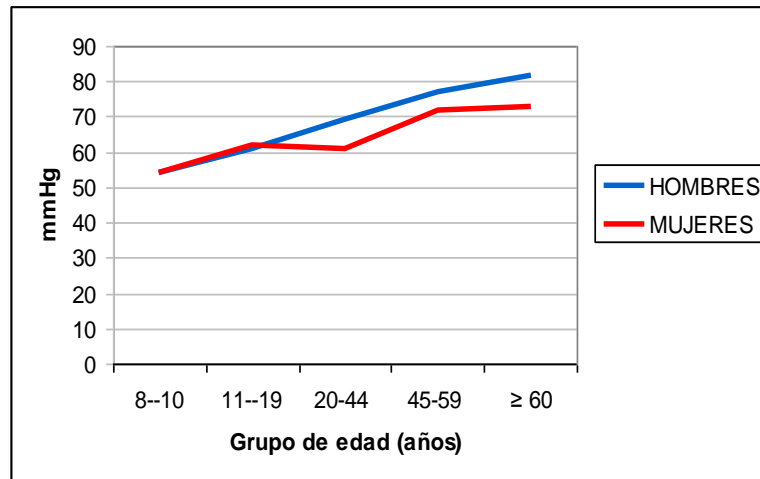
Gráfica 1. Variación de la presión sistólica por género y grupos de edad en la muestra poblacional de Armenia, Quindío.

Presión diastólica, edad y género

Para la presión diastólica se observa que los menores niveles se encuentran en el grupo de edad de 8 a 10 años (51.52,56.77)mmHg, y también aumenta paulatinamente con la edad (Gráfica 2), donde el grupo que posee los niveles mas altos son los adultos mayores de 60 años (76.92,86.90)mmHg. En cuanto a las diferencias por género se observa que los niños (8-10 años) y los adolescentes (11-19 años) no presentan diferencias estadísticamente significativas. En los adultos de 20-44 años las diferencias son estadísticamente significativas mostrando niveles más altos en los hombres (66.02,71.93)mmHg que en las mujeres (58.57,63.15)mmHg. En el grupo de 45-59 años tampoco se observan diferencias estadísticamente significativas. Finalmente en el grupo de 60-84 años los hombres presentan niveles mas altos (76.92,86.90)mmHg que las mujeres (70.06,75.38)mmHg siendo estas diferencias estadísticamente significativas.

Al observar por edades a las mujeres, se aprecia que estas tienen diferencias significativas del paso de niñas (52.03,56.65)mmHg a adolescentes (60.32,63.05)mmHg, pero de adolescentes a adultas de 20-44 años no presentan diferencias significativas. En adultas de 20-44 (58.57,63.15)mmHg a adultas de 45-59 (69.14,74.49)mmHg hay diferencias, pero de ahí en adelante no hay diferencias estadísticamente significativas (tabla 1). Para los hombres hay diferencias de las presiones entre niños (51.52,56.77)mmHg, adolescentes (59.23,62.14)mmHg y adultos de 20-44 años

(66.02,71.93)mmHg, pero de 45 en adelante no se presentan diferencias significativas.



Gráfica 2. Variación de la presión diastólica por género y grupos de edad en muestra poblacional de Armenia, Quindío.

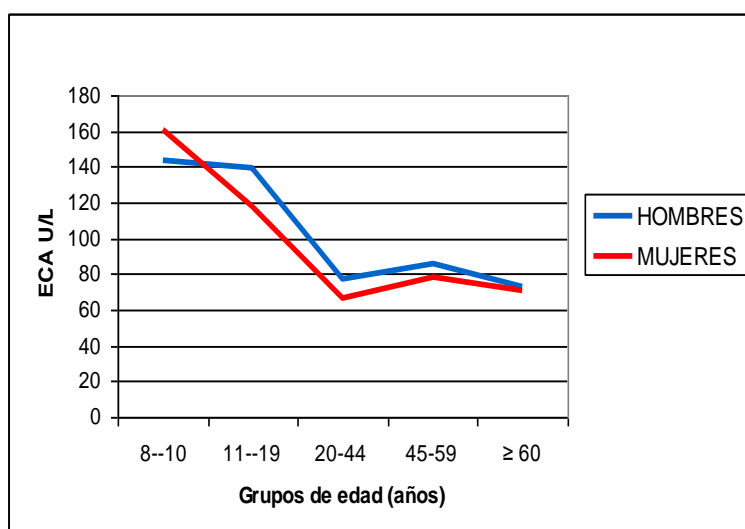
5.4 COMPORTAMIENTO DE LOS NIVELES DE ECA SÉRICO EN LA POBLACIÓN.

5.4.1. Niveles de ECA edad y género

En cuanto a los niveles de ECA, se puede evidenciar que en niños y adolescentes los niveles son mas altos que en los adultos tanto en hombres como en mujeres (Gráfica 3), donde el mayor valor se encuentra en el grupo de edad de 8-10 años (145.67,176.14)U/L y el menor en el grupo de edad de 20-44 años (61.48,71.04)U/L (tabla 1). A nivel de género, se puede observar que en el grupo de 8-10 años las diferencias no son estadísticamente significativas (tabla 1). Por el contrario, en la adolescencia los hombres presentan niveles mas altos de ECA (130.79,147.20)U/L que las mujeres (110.94,124.85)U/L siendo estas diferencias estadísticamente significativas, a partir de los 20 años en adelante los hombres tienen una tendencia a tener niveles de ECA mas

altos que las mujeres pero no son diferencias estadísticamente significativas. Es de anotar que en los hombres a partir de los 45 años el intervalo es bastante amplio, lo cual sugiere una alta dispersión en los valores de ECA.

A nivel general, los hombres no tienen diferencias significativas de niños (130.62,156.85)U/L a adolescentes (130.79,147.20)U/L, en cambio las mujeres sí. En el paso de adolescentes a adultos hay diferencias significativas en ambos sexos, pero no hay entre adultos de 20 a 84 años (tabla 1).



Gráfica 3. Variación de los niveles en suero de ECA por género y grupos de edad en muestra poblacional de Armenia.

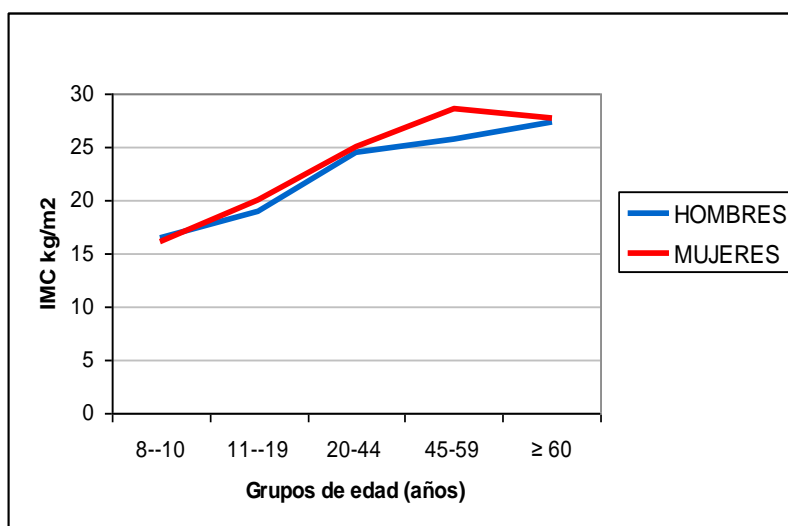
5.5. ÍNDICE DE MASA CORPORAL EN LA POBLACIÓN

5.5.1. Índice de Masa Corporal, edad y género

El Índice de Masa Corporal presenta una tendencia a aumentar con la edad (Gráfica 4), teniendo los índices más bajos en el grupo de edad de 8-10 años (15.55,16.63)U/L y más altos en el grupo de edad de 45-59 años

(27.59,29.41)U/L (tabla 1). Al comparar entre género para los diferentes grupos de edad, se observa que los grupos de 8-10, 20-44 y mayores de 60 años no tienen diferencias significativas, mientras que en los grupos de 11-19 años no tienen diferencias significativas, mientras que en los grupos de 11-19 años con intervalo de confianza (IC) de 19.61U/L,20.49U/L para mujeres y 18.46U/L,19.36U/L para hombres; y el grupo de 45-59 años con IC de 24.16U/L,25.73U/L para mujeres y 23.62U/L,25.21U/L para los hombres, muestran diferencias estadísticamente significativas, teniendo una tendencia a ser mas altos en las mujeres.

Las mujeres, tienen diferencias significativas (tabla 1) en el IMC hasta los 44 años, de los 45 en adelante no hay diferencias, para los hombres hay diferencias significativas hasta los 19 años, de los 20 años en adelante no hay diferencias significativas.



Gráfica 4. Variación del IMC (Índice de Masa Corporal) por género y grupos de edad en muestra poblacional de Armenia.

5.6. RELACIÓN ENTRE NIVELES DE ECA SÉRICO Y PRESIÓN ARTERIAL

5.6.1. Niveles de ECA, Presión Sistólica y Diastólica

Según se observa en la tabla 3 no hay correlación de los niveles de presión arterial, tanto sistólica como diastólica, sobre los niveles de ECA, pues el coeficiente de determinación (r^2) en todos los casos es bastante bajo, con menos del 5% en todos los casos. Según r^2 solo el 4.98% de la variación en la presión sistólica es explicado por la variación en los niveles de ECA en las mujeres, en los hombres este porcentaje es del 0.11% y en la población en general es del 10.3%; mientras que el 3.80% de la variación en la presión diastólica es explicado por la variación en los niveles de ECA en las mujeres, el 0.01% en hombres y en la población en general el 2.2%.

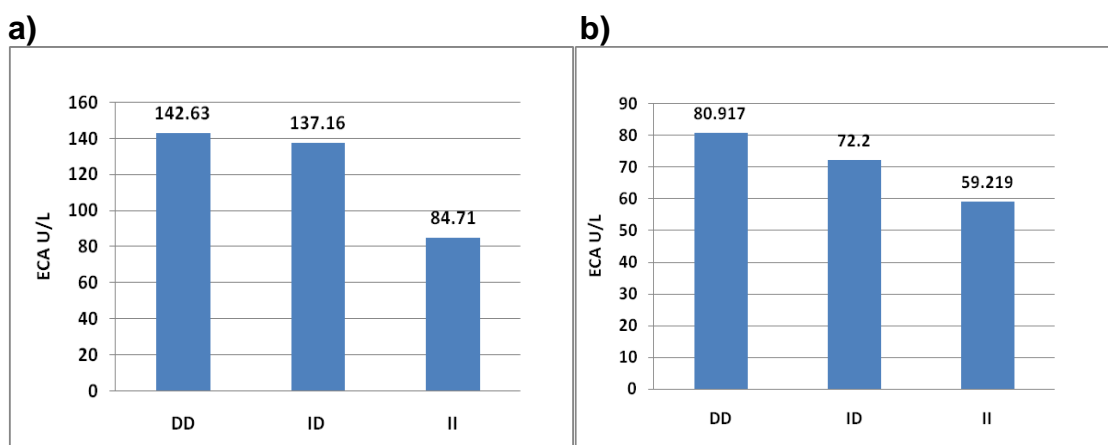
Tabla 3. Coeficiente de determinación (r^2) calculado para la regresión entre los niveles de ECA (variable independiente) y las presiones Sistólica y Diastólica (variables dependientes), en cada grupo de edad y en general. Los datos corresponden a una muestra de 1012 personas de la ciudad de Armenia.

Grupos de Edad	n	ECA - P. Sistólica			ECA - P. Diastólica		
		F	M	General	F	M	General
8-10 años	112	0.0207	0.0003	0.0051	0.0044	0.0013	0.0001
11-19 años	425	0.0142	0.0014	0.0003	0.0006	0.0405	0.0113
20-44 años	221	0.0224	0.0012	0.0036	0.0002	0.0069	0.0000
45-59 años	139	0.0002	0.0117	0.0027	0.0003	0.0013	0.0001
≥ 60	115	0.0056	0.0000	0.0031	0.0018	0.0369	0.0054
General	1012	0.0498	0.0011	0.1037	0.0380	0.0001	0.0220

5.7. RELACIÓN ENTRE EL POLIMORFISMO ID, ECA, PRESIÓN ARTERIAL E IMC EN LA POBLACIÓN.

5.7.1. Polimorfismo ID y Niveles de ECA en suero

Al observar el efecto del polimorfismo ID del gen de la ECA (Anexo 3), se observa que en el grupo de edad de 11-19 años de sexo masculino, la prueba de comparación de medias muestra que los genotipos D/D e ID poseen los mayores promedios de ECA en suero con valores de 142.63 U/L y 137.16 U/L respectivamente, con diferencias significativas ($p < 0.0001$) con el genotipo I/I que presenta menor promedio con 84.71 U/L (Gráfica 5a). También se presentan diferencias significativas en el grupo de edad ≥ 60 años tanto hombres como mujeres donde el genotipo DD presenta el mayor promedio (80.917U/L) y difiere significativamente ($p < 0.0151$) del II que tiene el menor promedio (59.219U/L) (Gráfica 5b).

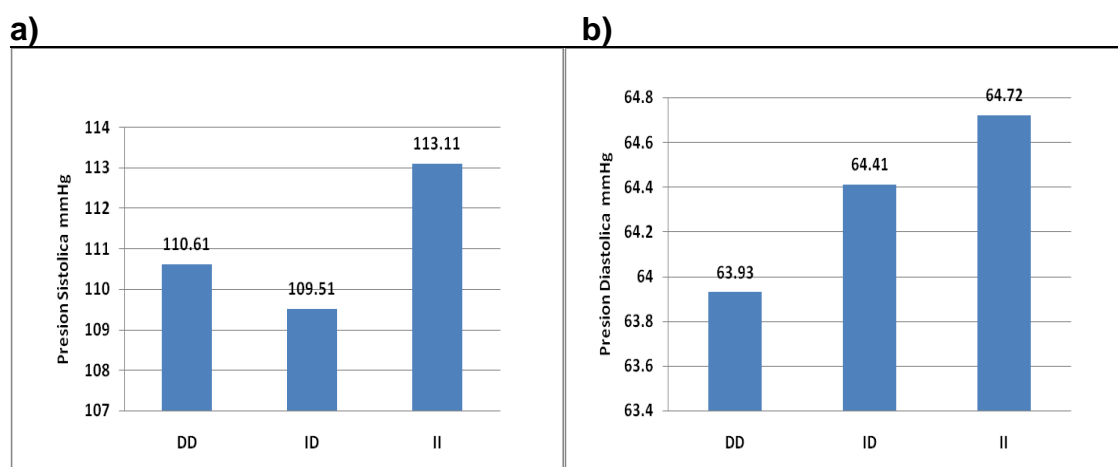


Gráfica 5 a) Relación entre el polimorfismo ID y niveles de ECA en el grupo de edad de 11-19 años de sexo masculino; b) Relación entre el polimorfismo ID y niveles de ECA en adultos mayores de 60 años hombres y mujeres

5.7.2. Polimorfismo ID, presión sistólica y diastólica

En el Anexo 4, no se presentan diferencias estadísticamente significativas entre el polimorfismo I/D y la presión sistólica (Gráfica 6a) en los diferentes grupos de edad, lo cual indica que el polimorfismo no influye diferencialmente sobre la presión sistólica con valores de p mayores a 0.05.

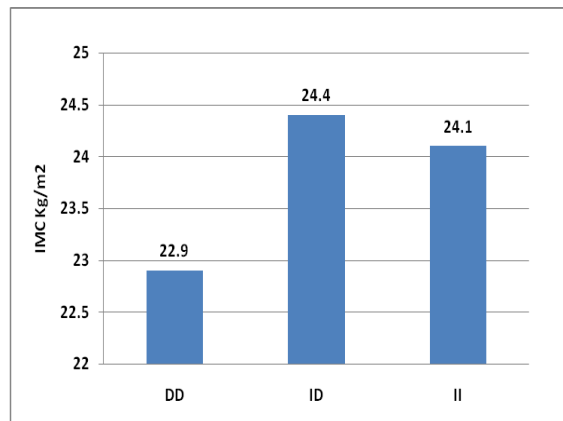
En cuanto a la presión diastólica y el efecto del polimorfismo I/D sobre esta (Anexo 5) tampoco se presentaron diferencias estadísticamente significativas con valores de p mayores a 0.05, sugiriendo así que el genotipo no influye diferencialmente en la presión diastólica (Gráfica 6b).



Gráfica 6. a) Relación entre los genotipos del polimorfismo I/D y la presión Sistólica; b) Relación entre los genotipos del polimorfismo I/D y la presión Diastólica en 1012 personas de la ciudad de Armenia, Quindío.

Polimorfismo ID de la ECA e Índice de Masa Corporal

Según el Anexo 6, los valores en cada uno de los grupos no mostraron diferencias estadísticamente significativas en los genotipos indicando así que el polimorfismo ID no tiene influencia sobre el IMC en la población estudiada con p mayores a 0.05.



Gráfica 7. Relación de los genotipos del polimorfismo I/D de la Enzima Convertidora de Angiotensina con el IMC en 1012 personas de la ciudad de Armenia.

6. DISCUSIÓN

Varios estudios acerca del polimorfismo ID del gen de la ECA a nivel poblacional demuestran que su prevalencia varía en los distintos grupos étnicos, y que la frecuencia del alelo D es inferior en las poblaciones de origen asiático que en las poblaciones de origen europeo ^(32,36)

Para la ciudad de Armenia, se encontró que el genotipo ID es el más frecuente con un 45%, seguido de DD con 34% y por último II con el 21% y que el alelo D predomina con un 56.22% de la población estudiada, resultados similares a un estudio realizado con escolares en el departamento del Quindío ⁽²²⁾. Además estos datos sugieren que la población de Armenia estudiada se asemeja a la distribución genética para este polimorfismo en la población blanca ⁽⁴⁾.

De acuerdo con los datos la población estudiada no se presenta en equilibrio de Hardy-Weinberg para el polimorfismo ID del gen de la ECA, queriendo decir, probablemente, que la población se encuentre en procesos tales como mutación, deriva génica, flujo genético, apareamiento no aleatorio y selección natural, según a los supuestos que plantean dicho modelo ⁽⁵³⁾.

La presión sistólica (PS) aumentó con la edad, este hecho respaldado teóricamente, se explica porque a medida que aumenta la edad aumenta también la resistencia vascular periférica como resultado de cambios estructurales en la pared vascular por el envejecimiento ⁽⁵⁴⁾. La PS tuvo siempre una tendencia a ser mayor en hombres que en mujeres, donde las

diferencias estadísticamente significativas se obtuvieron en los adultos hasta los 44 años, aunque los mecanismos responsables de estas diferencias de género no están claros, es posible que los estrógenos puedan jugar un papel protector para no desarrollar presión sanguínea alta en las mujeres ⁽⁵⁵⁾. Según el Tercer Estudio Nacional de Salud y Nutrición (NHANES III) por sus siglas en inglés Third National Health and Nutrition Evaluation Survey, las mujeres menopáusicas se caracterizan por tener un incremento en la presión sanguínea, esto podría explicar el por qué en adultos de 45 años en adelante las diferencias no son estadísticamente significativas entre los géneros. Sin embargo la influencia de la menopausia sobre la presión sanguínea ha sido también controversial, ya que estudios longitudinales no han documentado un incremento en la presión con la menopausia, mientras que estudios transversales han reportado altas presiones tanto sistólica como diastólica en mujeres postmenopáusicas, donde este aumento es más pronunciado sobre todo entre los 65-80 años ^(55, 54).

La presión Diastólica (PD) al igual que la PS aumenta con la edad, teniendo los hombres la tendencia a una PD más alta que las mujeres. Otros estudios muestran que los hombres en general tienen una PD mas alta que las mujeres pero entre los 35-39 años, pero ya a los 60 años son las mujeres las que presentan presiones más altas, ya que en la menopausia hay un déficit estrogénico (los estrógenos tienen un papel tanto en la regulación del tono vascular y en el crecimiento de las células miocitarias vasculares como en el incremento de la sensibilidad a la sal). Esto no ocurre en todos los estudios

pues en el estudio Framingham los hombres mantienen la hegemonía siempre en la PD al igual que este estudio ^(32,56).

En los países occidentales se produce un incremento progresivo tanto de la presión arterial sistólica y de la presión arterial diastólica desde el nacimiento hasta los 60-65 años. Posteriormente a esta edad, el incremento de la presión es menor, haciéndolo la presión arterial sistólica hasta los 75 años y la diastólica hasta los 55 años, con estabilización e incluso ligera disminución, después de estas edades, fenómeno no bien explicado en la actualidad ⁽⁵⁴⁾. Esta situación se asemeja a la que arrojó nuestros resultados, que muestran que en la PS y en la PD hay diferencias significativas en mujeres hasta los 44 años, de los 45 años en adelante se estabiliza y en hombres la PS se estabiliza desde los 20 años y la PD desde los 45 años en adelante.

Aunque las mayores presiones tanto diastólica como sistólica se presentaron en los mayores de 60 años, hay que tener en cuenta que la PA es más variable, el fenómeno de alerta (respuesta hipertensiva durante la entrevista médica) es de mayor magnitud, los adultos mayores presentan a menudo una disfunción autonómica que favorece la hipotensión ortostática, y la excesiva rigidez de la pared arterial puede generar valores de presión arterial falsamente elevados o pseudohipertensión. Es por esto que se exigen recaudos especiales para medir la PA ⁽¹⁵⁾.

Los niveles de ECA séricos fueron significativamente mucho más altos en niños y adolescentes que en adultos, mostrando que, a diferencia de la PA, va decreciendo con la edad. Sin embargo, observando entre grupos de edad a

partir de los 20 años en adelante para ambos sexos no se presentan diferencias significativas en los niveles de ECA lo que podría sugerir una relación con la falta de crecimiento a estas edades. Estos resultados coinciden con un estudio realizado con familias, donde muestra que la variabilidad interindividual de los niveles de ECA en plasma es mucho mayor en los hijos especialmente en menores de 16 años que en los adultos, sugiriendo que los niveles de ECA en plasma tienden a decrecer en adultos después de la pubertad ⁽⁴¹⁾. Aunque se desconozcan las razones para explicar por qué los niveles de ECA son los mas altos en niños que en adultos, se cree que puede ser por la hiperactividad de las células endoteliales vasculares durante el crecimiento y la angiogénesis o la actividad de cualquier otro tipo de células, como los macrófagos que pueden ser los responsables para la síntesis y secreción de ECA en plasma.

Estudios han mostrado que los niveles de ECA son elevados cuando hay hipertiroidismo, lo que podría ser también una razón por la cual en los adultos hay baja concentración de ECA en plasma, ya que los niños tienen niveles mas elevados de hormonas tiroideas durante el crecimiento, aunque esto sigue siendo especulativo ⁽⁴¹⁾.

En algunos estudios se ha encontrado, que los niveles de ECA séricos son mayores en hombres que en mujeres ⁽³²⁾. Aunque en el presente estudio, los niveles de ECA presentan una tendencia a ser más altos en hombres que en mujeres, pero las diferencias sólo fueron estadísticamente significativas en el grupo de 11-19 años.

Solo las mujeres presentan diferencias significativas del paso de niñas a adolescentes. Algunos estudios como el de Seltzer y colaboradores han reportado que la actividad de la ECA es regulada por los estrógenos, ya que demostraron que la administración de estrógenos a ratas ooforectomizadas reduce la actividad de la ECA en la pituitaria anterior ⁽⁵⁷⁾. Sin embargo, la mayoría de los autores no han observado ninguna diferencia significativa en los niveles de la actividad de ECA que esté ligada al sexo ⁽⁵⁸⁾.

El Índice de Masa Corporal (IMC) al igual que la presión sanguínea aumentó con la edad, donde los mayores valores se observaron en las mujeres de 45 a 59 años mostrando sobrepeso. Este resultado tiene relación con algunos estudios donde muestran que la menopausia es una de las etapas críticas en la vida de la mujer en la que se favorece la ganancia de peso y el desarrollo o agravamiento de la obesidad. Es en ésta época cuando se encuentra la prevalencia de obesidad más elevada ^(59,60). También se observa que las mujeres presentaron valores más altos en todos los grupos de edad que los hombres teniendo diferencias significativas tanto en adolescentes como en mujeres de 45 a 59 años.

Al comparar los niveles de ECA en plasma y la presión sistólica como diastólica, no se encontró relación entre estas variables, ni por edad, ni por género, mostrando que la presión arterial es independiente de los niveles de ECA en plasma. Esto podría ser explicado ya que, aunque la ECA actúa sobre la angiotensina I para convertirla en Angiotensina II y así producir una serie de respuestas fisiológicas como aumento de la presión arterial, es importante recalcar que los fibroblastos cardíacos también tienen la capacidad de producir

All y así regular el crecimiento de los miocitos. Estos fibroblastos son parte formativa de la Matriz Extracelular (ME), que es una malla de fibras de colágeno I y III, que dan apoyo estructural a los miocitos y a los vasos sanguíneos ⁽⁶¹⁾.

Aunque el desarrollo de drogas capaces de inhibir a la enzima Convertidora de la Angiotensina (ECA) pareció ser la forma mas eficiente de impedir la formación de Angiotensina II con todos sus efectos nocivos en pacientes hipertensos, y que esta inhibición prolonga la vida del poderoso vasodilatador Bradiquinina, lo que agrega otro factor beneficioso, con el tiempo se ha demostrado que a pesar de esta inhibición, después de iniciarse el tratamiento, permanece el riesgo que por otras vías se eleven los niveles de All y Aldosterona. Además se ha descrito el desarrollo de tos muy frecuentemente, y ocasionalmente edema angioneurótico en estos pacientes, inducido por la presencia excesiva de Bradiquinina ⁽⁶¹⁾. La demostración de vías alternas a la de la ECA, capaces de convertir AI en All, e incluso capaces de formar All a partir de Angiotensinógeno ha abierto nuevas puertas de investigación.

Por ejemplo una de estas vías y la más importante es la vía de la Quinasa que es responsable del 75% de la conversión de AI a All a nivel tisular. Esta conversión se realiza en el subendotelio y permite el acceso inmediato de All a los receptores. Por eso en la actualidad se esta buscando a parte de los inhibidores de ECA, otra forma de bloquear las múltiples vías de formación de All, o mas racionalmente antagonizar el efecto de All sobre su receptor (AT1) ⁽⁶¹⁾.

También se pudo deducir en los resultados que el polimorfismo ID si esta influyendo en los niveles de ECA séricos, teniendo el genotipo DD los mayores niveles en suero de la enzima, ID valores intermedios y los menores valores fueron para II, concordando con otros estudios donde el genotipo DD fue asociado con altas concentraciones en plasma en Iraníes, mujeres en embarazo, escolares, entre otros ^(32,23,22,4). Sin embargo, estas diferencias solo son estadísticamente significativas en hombres adolescentes y en mayores de 60 años en general, lo que se podría inferir probablemente que en los otros grupos de edad esta influyendo más que el mismo polimorfismo, otros factores como el crecimiento, la edad y la presencia de hormonas que puedan alterar los niveles de ECA en plasma.

La influencia de la Enzima Convertidora de Angiotensina y el polimorfismo ID en la Presión sanguínea ha sido de gran controversia. Después de la evidencia que el sistema Renina Angiotensina es un importante determinante en la presión y del hallazgo de los beneficios de la Inhibición de ECA, una relación directa entre el polimorfismo ID e hipertensión ha sido muy difícil demostrar. Varios reportes describen que el alelo D es un factor de riesgo para la hipertensión esencial en varias poblaciones, mientras que otros estudios rechazan esta hipótesis y revelan que no hay asociación entre el polimorfismo ID y presión sanguínea ^(39,60,62,63). De la misma manera, en este estudio, no se encontró asociación del polimorfismo ID con la presión arterial sistólica y diastólica en ningún grupo de edad ni género. Una posible explicación para esto es que en nuestra población probablemente los principales factores de riesgo para alteraciones en la presión arterial sea la edad, el género, la

alimentación, la excesiva ingesta de sal, el sobrepeso; la inactividad física, el nivel sociocultural y también el factor laboral, ya que es uno de los principales aspectos que causan estrés en los individuos.

El fuerte vínculo entre la hipertensión y la obesidad hace que los genes que componen el sistema renina-angiotensina sean interesantes objetivos de estudio ⁽⁵¹⁾. Strazzullo P y colaboradores observaron que el polimorfismo I/D de la ECA, fue un importante predictor de sobrepeso y obesidad abdominal en los hombres, el genotipo DD se asoció con mayores aumentos en el peso corporal y la presión arterial en el envejecimiento de las personas⁽⁶⁴⁾.

Sin embargo en el presente estudio, así como en otros, no se ha observado ninguna asociación entre el polimorfismo I/D del gen de la ECA y la presencia de sobrepeso u obesidad en la población estudiada. Tal es el caso de la observación de adultos negros de Nigeria; Jamaica y Maywood ⁽⁵¹⁾ y también de mujeres obesas de Korea, donde los factores de obesidad se relacionaron mas por el ambiente que por factores genéticos ⁽⁶⁵⁾.

7. CONCLUSIONES

No se encontró asociación estadísticamente significativa entre los niveles de ECA séricos y el polimorfismo I/D, con la presión arterial, infiriendo así, que factores como la edad, género están influyendo más que los factores genéticos en población de Armenia Quindío.

El alelo D y genotipo ID fueron los mas frecuentes en la población estudiada con un porcentaje de 56.22% y 43.78% respectivamente.

Se encontró que a medida que aumenta la edad, aumenta también la presión arterial tanto sistólica como diastólica, sugiriendo lo anterior que la presión sanguínea mas alta observada fue la de los ancianos (mayores de 60) y esto podría explicarse por una probabilidad mayor en la incidencia de hipertensión para la gente mayor.

La actividad de la enzima convertidora para la muestra poblacional de Armenia estudiada, disminuye a medida que aumenta la edad, esto posiblemente nos indique que esta relacionada con la hiperactividad de las células en la etapa crecimiento.

La actividad de la ECA en suero presentó una tendencia a ser más alta en los hombres que en las mujeres, pero solo fueron estas diferencias estadísticamente significativas en el grupo de edad de 11-19 años, sugiriendo

así, que los niveles de ECA en suero podrían estar influenciados también por la actividad hormonas.

No se encontró asociación entre el polimorfismo VD y el Índice de Masa Corporal, y además se observó que los valores del IMC en las mujeres tienden a ser mas altos que en los hombres sobre todo en adultos de 45 a 59 años edad promedio de la menopausia.

8. RECOMENDACIONES

Realizar estudios que se enfoquen a determinar la influencia de los niveles de hormonas sexuales comparado con la presión arterial y actividad de la ECA en suero, en la misma población de estudio o en una población más amplia.

9. BIBLIOGRAFÍA

1. Silva E, Sulbarán T, Maestre G, Molero A, Fulkado W. Polimorfismo De Apolipoproteína E Y Valores De Presión Arterial Ambulatoria Durante 24 Horas En Adolescentes. Trabajo De Investigación 2001; 1 - 15.
2. López De Briñas E. Enzima de Conversión de La Angiotensina (Eca): Polimorfismo I/D en Hipertensión Arterial y Nefropatía. Servicio de Nefrología. Institut D'investigacions Biomèdiques August Pi I Sunyer (Idibaps), Hospital Clínic I Provincial, Barcelona, España. 2000;1-4.
3. Lindpainter K, Pfeffer Ma, Kreutz R, Stompfer M, Grodstein F, Lakotte F, Buring J, Et Al. A Prospective Evaluation Of An Angiotensin- Converting Enzyme Gene Polymprphism And The Risk Of Ischaemic Cerebrovascular Disease. New Eng J Med 1995; 706- 7.
4. Rigat B, Hubert C, Alhenc-Gelas F, Cambien F, Corvol P, Soubrier F. An insertion/deletion polymorphism in the angiotensin I-converting enzyme gene accounting for half the variance of serum enzyme levels. Jclin Invest 1990;1343-46
5. Sangella G, Rothuell Mj, Onipina Ar, Wicks Pd, Cook Dg, Capuchino Fp. A Poblacion Study Of Ethnic Variations In The Angiotensin-Converting Enzyme I/D Polymorphism . Relationships With Gender, Hypertension And Impaired Glucose Metabolism. J Hypertens 1999; 657-64
6. Valencia H. Polimorfismo M235t en el gen del Angiotensinógeno y la Relación con la Presión Arterial en Mujeres Embarazadas. Universidad del Quindío. Trabajo de Grado para optar el título de Licenciado en Biología. Facultad de Educación. 2005;1-65.
7. Von Domarus A., Pedro Farreras Valentí, F. Cardellach. Medicina Interna. 15ª edición. Elsevier, España. 1998; 8-112.
8. Brunner N, Farana A L, Rütthein A. Prevalencia De Hipertensión Arterial En Niños De La Ciudad De Corrientes Revista De Posgrado De La Via Cátedra De Medicina. 2005;1-6.
9. Pirola C J. Genetica Molecular De La Hipertensión Arterial Esencial, Genes De Susceptibilidad Y Resistenciacardiología Molecular. Instituto De Investigaciones Médicas Alfredo Lanari, Facultad De Medicina, Universidad De Buenos Aires Medicina 2000; 59-66.
10. Ward R. 1990. Familial Aggregation And Genetic Epidemiology Of Blood Pressure. In: Laragh J, Brenner B, Eds. Hipertensión: Pathophysiology, Diagnosis, And Management. 1st. Ed. New York: Reaven Press 1990; 81-100.
11. Aristizábal D, García E, Mcewen J, Caulfield M, Méndez J, Medina E, Zapata N, Correa M. Bases Genéticas De La Hipertensión Arterial Esencial En Colombia: Avances En Nueve Años De Estudio Rev. Colomb. Cardiol. 2006; 409-430.
12. Jeunemaitre X, Inoue I, Williams C. Haplotypes Of Angiotensinogen In Essential Hipertensión. Am J Hum Genet 1997; 1448-60.
13. Orozco Africano J M. Evaluación De La Aplicación De Políticas Públicas De Salud En La Ciudad De Cartagena. Hipertensión Arterial, Colombia. 2004: 1-140.

14. Lombo Liévano B. Hipertensión Arterial El Asesino Silencioso. Jefe Clínica De Hipertensión Departamento Medicina Interna. Fundación Santa Fe De Bogotá. 2008; 1-6.
15. Zanchetti A. Consenso Latinoamericano Sobre Hipertensión Arterial Journal Of Hypertensión 2001;1-28.
16. Cervantes J, Acoltzin C, Aguayo A, Diagnóstico Y Prevalencia De Hipertensión Arterial En Menores De 19 Años En La Ciudad De Colima. Salud Pública De México 2000; 529-32.
17. Serpa Flórez F. Datos Históricos Sobre La Hipertensión Arterial. Revb. Medicina Y Humanidades.2000;1-6.
18. Velez SC. Proyecto De Promoción Estilos de Vida Saludables y Prevención de Enfermedades Crónicas. Secretaria De Salud. Armenia. 2006; 1-15.
19. Dostal De, Baker Km: The Cardiac Reninangiotensin System. Conceptual, Or A Regulador Of Cardiac Function? Circ Res 1999; 643-650.
20. Maassen Vandenbrink A, De Vries R, Saxena Pr, Shalekamp Ma, Danser Ah: Vasoconstriction By In Situ Formed Angiotensin II: Role Of Ace And Chymase. Cardiovasc Res 1999; 407-415.
21. García J. Ace 2 Una Enzima Protectora Del Sistema Cardiovascular. Instituto De Cardiolog ía "Juana F. Cabral", Corrientes, Argentina 2003;1-5.
22. Fontalvo Jm. Asociación Del Polimorfismo Inserción Delección Del Gen De La Angiotensina (Eca) Con La Actividad Plasmática De La Enzima En Escolares Del Quindío. Trabajo de Grado para optar el Título de Lic. Biología Y Educación Ambiental. Facultad de Educación. Universidad Del Quindío, Armenia 2008;1-60.
23. Aguillon Osma J. Asociación Del Polimorfismo Inserción- Delección (I/D) Del Gen De La Enzima Convertidora De Angiotensina (Eca) Con La Actividad De Esta Enzima En Suero De Mujeres Gestantes De La Ciudad De Armenia. Trabajo de Grado para optar el título de Lic. Biología Y Educación Ambiental. Universidad Del Quindío 2005;1-75.
24. Skeggs, L. T., Kahan, J. E. y Sumway, N. P. The preparation and function of the angiotensin-converting enzyme. *J. Exp. Med.*, 1956; 295-299.
25. Consenso Colombiano Sobre Antagonistas De Los Receptores De Angiotensina II (Ara II) Sistema Renina-Angiotensina (Sra) Rcc 2002; 1-10.
26. Manjusri Das, James L. Hartley, And Richard L. Soffers. Serum Angiotensin-Converting Enzyme Isolation And Relationship To The Pulmonary Enzyme. The Journal Of Biological Chemistry 1977; 1316-1319.
27. Lapointe N , Rouleau JI. Activación De La Enzima Convertidora De Angiotensina Tisular En Insuficiencia Cardíaca - Efectos De Los Inhibidores De La Enzima. Journal Of The American College Of Cardiology 2002; 776-779,
28. Simonetta Ronca-Testoni. Direct Spectrophotometric Assay For Angiotensin-Converting Enzyme In Serum. Clin. Chem. 1983: 1093 -1 096.
29. Sayed-Tabatabaei F.A., Oostra B.A., Isaacs A., Duijn C.M., Wittman J.C.M. Ace Polymorphisms Circulation Research Is Published By The American Heart Association. 7272 Greenville Avenue, Dallas, Journal Of The American Heart Association Circ. 2006;1123-1133.

30. López-Flores., Garrido-Ramos., Navas J., Ruiz-Rejón. Un Nuevo Método De Diagnóstico Molecular De *Marteilia Refringens* Mediante Nested Pcr Basada En El Espaciador Ribosómico Intergénico (lgs). Departamento De Genética, Facultad De Ciencias, Universidad De Granada. 2001; 362-364.
31. Nakai K, Itoh C, Miura Y, Hotta K, Musha T, Itoh T, Miyakawa T, Iwasaki R, Hiramori K.. Deletion Polymorphism Of The Angiotensin I-Converting Enzyme Gene Is Associated With Serum Ace Concentration And Increased Risk For Cad In The Japanese. *Circulation*. 1994; 2199–2202.
32. Forozan Mohammadi, Payman Shahabi, Saeed Zabani, Ziiai Aa. Insertion/Deletion Gene Polymorphism And Serum Level Of Angiotensin Converting Enzyme. *Tanaffos Nitid, National Research Institute of Tuberculosis and Lung Disease, Iran*. 2008; 18-22.
33. Bloem Lj, Manatunga Ak, Pratt Jh. Racial Difference In The Relationship Of An Angiotensin I-Converting Enzyme Gene Polymorphism To Serum Angiotensin I-Converting Enzyme Activity. *Hypertension*. 1996;62–66.
34. Deddish Pa, Wang L, Jackman HI, Michel B, Wang J, Skidgel Ra, Erdos Eg. Single Domain Angiotensin I Converting Enzyme (Kininase II): Characteristics And Properties. *J Pharmacol Exp Ther*.1996;1852-89
35. Jalil J., Paz M. Genotípos Del Sistema Renina-Angiotensina-Aldosterona: A La Búsqueda De Enfermedades Cardiovasculares. Departamento De Enfermedades Cardiovasculares. Pontificia Universidad Católica De Chile. Santiago De Chile. *Rev Esp Cardiol* 2002; 89-91.
36. Zorrilla P., Mimbacas A., Gascues C., Javiel G., Cardoso H. Prevalencia Del Polimorfismo I/D Del Gen De La Enzima Convertidora De Angiotensina (ECA) En La Población De Montevideo. Departamento De Citogenética, Instituto De Investigaciones Biológicas Clemente Estable. *Rev Med Uruguay*. 2006; 17-21
37. Zhu M, Xia Y, Cheng W. Study On A Deletion Polymorphism Of The Angiotensin Converting Enzyme Gene In Pregnancy Induced Hipertensión. *Zhonghua*.2001; 5-83.
38. Stephen B. Harrap, Christophe Tzourio, François Cambien, Odette Poirier, Segolene Raoux, John Chalmers, Neil Chapman, Samuel Colman, Solenn Leguennec, Stephen. The Ace Gene I/D Polymorphism Is Not Associated With The Blood Pressure And Cardiovascular Benefits Of Ace Inhibition Hipertensión. 2003; 297-303.
39. E Martí'Nez, A Puras, J Escribano, C Sanchis, L Carrion, M Artigao, Ja Diviso'N, J Masso , A Vidal And Ja Fernandez. Angiotensin-Converting Enzyme (Ace)Gene Polymorphisms, Serum Ace Activity And Blood Pressure In A Spanish-Mediterranean Population. *Journal Of Human Hipertensión* 2000; 131–135.
40. Vázquez Vigoa A. Antagonistas De Los Receptores De Angiotensina II. Hospital Clínicoquirúrgico "Hermanos Ameijeiras", San Lázaro No. 701, Ciudad De La Habana, Cuba 1997;1-10.
41. Cambien F, Alhenc-Gelas F, Herbeth B, Andre JI, Rokotovao R, Gonzales Mf, Allegrini J, Bloch C. Familial Resemblance Of Plasma Angiotensin I-Converting Enzyme Level.M *J Hum Genet* 1988; 43:774-780.
42. Mosquera J. Guía De Actuación De Enfermería En Hipertensión Arterial Y Riesgos Cardiovasculares Asociados. *Hipertensión Arterial En Situaciones Especiales* 2006;1-11.
43. Philippe L. L'allier, Anique Ducharme, Pierre-Frédéric Keller, Holly Yu, Marie-Claude Guertin, And Jean-Claude Tardif, Angiotensin-Converting Enzyme Inhibition In

- Hypertensive Patients Is Associated With A Reduction In The Occurrence Of Atrial Fibrillation. *J Am Coll Cardiol*, 2004; 159-164.
44. Granobles Velandia C V. Actividad Ade La Enzima Convertidora De Angiotensina, Presión Sanguínea Y Lípidos Plasmaticos En Escolares De 8 – 18 Años Del Departamento Del Quindío. 2007;1-76
 45. Fernandez-Contreras. Menopausia E Hipertensión Arterial. *Rev. Hipertensión Y Salud Argentina. Sociedad Argentina De Hipertensión Arterial.* 2006 ;1-3.
 46. Guillén Pérez M,. Caballero La Rosa L Y. Padrón Durán R. Factores Que Influyen En La Edad De La Menopausia Natural. *Rev Cubana Endocrinol* 1996;217-22
 47. Montero Jv. Epidemiología De La Obesidad En Siete Países De América Latina. Aires. Argentina. Julio De 2002;1-7.
 48. Fusco Jp, Barrio Mc, Denegri N L. Asociación Entre Índice De Masa Corporal Elevado Y Valores De Tensión Arterial Altas En El Centro De Salud N° Vii Del Barrio "Laguna Brava".2006;1-3.
 49. González Sánchez JI. Genética Del Síndrome Metabólico. Universidad Complutense De Madrid Facultad De Farmacia Departamento De Bioquímica Y Biología Molecular II. Madrid, 2003;12-37.
 50. José Luis Santos M,A, Ana Patiño G,B, Bárbara Angel B, José Alfredo Martínez H, Francisco Pérez B Ana Claudia Villarroel B, Luis Sierrasesúmaga A, Cecilia Albala B. Asociación Entre Polimorfismos De La Región Promotora Del Gen Del Factor De Necrosis Tumoral Alfa (Tnf-Alfa) Con Obesidad Y Diabetes En Mujeres Chilenas. *Rev Méd Chile* 2006; 1099-1106
 51. Holly Kramer, Xiaodong Wu, Donghui Kan, Amy Luke, Xiaofeng Zhu, Adebowale Adeyemo, Colin McKenzie, and Richard Cooper. Angiotensin-Converting Enzyme Gene Polymorphisms and Obesity: An Examination of Three Black Populations. *Obesity Research* 2005; 823–828.
 52. Frank Lizaraso S., Dr. Gustavo Rivara R., Dr. Euler Torres, Ricardo Fujita. 2002. Presencia del genotipo D/D del gen de Enzima Convertidora de Angiotensina y del genotipo 235t del gen de Angiotensinógeno como factores de riesgo para sufrir un evento coronario agudo. *Revista Peruana de Cardiología.* 2002;1-17.
 53. Mejia L. La prueba de Chi-cuadrado. Laboratorio de Genética General. FAUSAC 2002;69-76
 54. Manchola E.A. Hipertensión Arterial Sistólica En El Anciano. Situación Actual. Matia Fundacion. Agosto De 2001;1-4.
 55. August P, Oparil S. Commentary: Hipertensión In Women. *J Clin Endocrinology Metab*1999;1862–1866.
 56. Wiinber N, Hoegholm A, Christensen Hr, Bang Le, Mikkelsen KI, Nielsen Pe, Svendsen TI, Kampmann Jp, Madsen Nh, Bentzon Mw. 24-H Ambulatory Blood Pressure In 352 Norml Danish Subjects, Related To Age And Gender. *Am J Hypertens.* 1995; 978–986.
 57. Seltzer A, Pinto Jeb, Vigione Pn, Et Al. Estrogens Regulate Angiotensin Converting Enzyme And Angiotensin Receptors In Female Rats Anterior Pituitary. *Neuroendocrinology.* 1992; 460 -467.

58. Ueda S, Elliot HI, Morton J. Enhanced Pressor Response To Angiotensin I In Normotensive Men With Deletion Genotype (Dd) For Angiotensin Converting Enzyme. *Hypertensión*. 1995; 1266-1269.
59. Pavón De Paz, C. Alameda Hernando Y J. Olivar Roldán. *Obesidad Y Menopausia Servicio De Endocrinología. Hospital Universitario De Getafe. Madrid. España. Nutr Hosp.* 2006; 633-637
60. Cambien F, Poirier O, Lecerf L, Evans A, Cambou Jp, Arveiler D, Et Al. Deletion Polymorphism In The Gene For Angiotensin-Converting Enzyme Is A Potent Risk Factor For Myocardial Infarction. *Nature* 1992; 641-644.
61. Sánchez- Palacios M. Antagonistas De Los Receptores De Angiotensina II En La Hipertensión Arterial (Hta). *Revista Peruana De Cardiología : Setiembre - Diciembre* 1997; 107-11.
62. Staessen Ja, Wang Jg, Ginocchio G, Petrov V, Saavedra Ap, Soubrier F, Et Al. The Deletion/Insertion Polymorphism Of The Angiotensin Converting Enzyme Gene And Cardiovascular-Renal Risk. *J Hypertens* 1997; 1579-1592.
63. Harrap Sb, Davidson Hr, Connor Jm, Soubrier F, Corvol P, Fraser R, Foy Cj And Watt Gc. The Angiotensin I Converting Enzyme Gene And Predisposition To High Blood. *Hypertensión* 1993; 455-460
64. Strazzullo P, Iacone R; Iacoviello L, Russo O; Barba G, Russo P, D'Orazio A; Barbato A, Paolo Cappuccio F, Farinaro E, and o Siani A, Genetic Variation in the Renin–Angiotensin System and Abdominal Adiposity in Men: The Olivetti Prospective Heart Study. *Annals* 2003; 17-23.
65. Um J, Mun K, An N, Kim P, Kim S, Song Y, Lee K, Lee K, Wi D, You Y, Kim H. Polymorphism of angiotensin-converting enzyme gene and BMI in obese Korean women. *Clin Chim Acta.* 2003;173-8.

10. ANEXOS

**ANEXO 1. UNIVERSIDAD DEL QUINDÍO
FACULTAD DE CIENCIAS DE LA SALUD
LABORATORIO DE BIOQUIMICA Y GENETICA
LINEA DE INVESTIGACION EN ENFERMEDADES CARDIOVASCULARES
INFORME DEL CONSENTIMIENTO**

**ESTUDIO DE LA PRESIÓN ARTERIAL Y SU RELACIÓN CON LA ENZIMA
CONVERTIDORA DE ANGIOTENSINA (ECA) Y EL POLIMORFISMO
INSERCIÓN/DELECIÓN (I/D) EN 1012 PERSONAS DE 8 A 84 AÑOS DE
ARMENIA, QUINDÍO**

Yo, _____ identificado con CC o TI N° _____
He sido informado de la ejecución del proyecto que realizará los niveles de la enzima convertidora de angiotensina (ECA), polimorfismo I/D y presión sanguínea en personas de la ciudad de Armenia, Quindío, con el fin de observar el comportamiento de estas variables en la población estudiada.

Se me ha explicado que puedo participar libremente en el estudio, para lo cual se requiere responder una encuesta con mis datos personales, permitir me sea tomada una muestra de sangre, para realizar los exámenes de medición de la enzima y genotipificar el polimorfismo I/D, procedimiento que representa un riesgo mínimo para los participantes.

Además, que dentro de los beneficios recibidos se me entregaran personalmente los resultados de los análisis realizados y en el caso de que estos se presenten alterados se ofrecerá una asesoría educativa de tipo preventivo.

También que los datos obtenidos se utilizarán con fines académicos y científicos y serán de absoluta reserva. Que si deseo retirarme lo puedo hacer voluntariamente, sin recriminación alguna por ello.

Acepto participar voluntariamente del estudio.

Firma del joven _____

Firma del acudiente _____ N° CC. _____

Firma del responsable de la investigación _____

Fecha _____

**ANEXO 2. UNIVERSIDAD DEL QUINDÍO
 FACULTAD DE CIENCIAS DE LA SALUD
 LABORATORIO DE BIOQUIMICA Y GENETICA
 LINEA DE INVESTIGACION EN ENFERMEDADES CARDIOVASCULARES**

**ESTUDIO DE LA PRESIÓN ARTERIAL Y SU RELACIÓN CON LA ENZIMA
 CONVERTIDORA DE ANGIOTENSINA (ECA) Y EL POLIMORFISMO
 INSERCIÓN/DELECIÓN (I/D) EN 1012 PERSONAS DE 8 A 84 AÑOS DE
 ARMENIA, QUINDÍO**

ENCUESTA

1. IDENTIFICACION

NONBRE Y APELLIDO _____

EDAD _____ PROCEDENCIA _____

ESCOLARIDAD _____

CLASIFICACION SOCIOECONÓMICA _____

HISTORIA CARDIVASCULAR _____

DIABETES: SI _____ NO _____

HIPERCOLESTEROLEMIA: SI _____ NO _____

2. ANTECEDENTES PERSONALES

FUMA: SI _____ NO _____ N° CIGARRILLOS _____

ALCOHOL: OCASIONAL _____ SEMANAL _____ DIARIO _____

3. ANTECEDENTES FAMILIARES

FAMILIAR	COLESTEROL ALTO	HIPERTENSIÓN	TRIGLICERIDOS ALTOS	INFARTO	DIABETES	DERRAME CEREBRAL
PADRES						
ABUELOS						
HERMANOS						
TIOS						
PRIMOS						

4. ANTECEDENTES FARMACOLOGICOS: SI _____ NO _____

MEDICAMENTOS _____

5. ESATADO FISICO: TALLA: _____ PESO: _____

PERIMETRO ABDOMINAL: _____ T. A. SENTADO: INICIO _____ FINAL _____

ANEXO 3. Prueba de Kruskal-Wallis para establecer el efecto del polimorfismo I/D (inserción/delección) sobre los niveles de ECA (Enzima Convertidora de Angiotensina) sérico, en cada grupo de edad.

Grupo de Edad	Kruskal-Wallis One-Way Nonparametric AOV	Kruskal-Wallis All-Pairwise Comparisons Test																															
8-10 años general	<table border="1"> <thead> <tr> <th>Variable</th> <th>Mean Rank</th> <th>Sample Size</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>DD</td> <td>26.9</td> <td>19</td> </tr> <tr> <td>ID</td> <td>31.3</td> <td>25</td> </tr> <tr> <td>II</td> <td>19.2</td> <td>10</td> </tr> <tr> <td>Total</td> <td>27.5</td> <td>54</td> </tr> </tbody> </table> <p>Kruskal-Wallis Statistic 4.2867^{ns} P-Value, Using Chi-Squared Approximation 0.1173</p>	Variable	Mean Rank	Sample Size	DD	26.9	19	ID	31.3	25	II	19.2	10	Total	27.5	54																	
Variable	Mean Rank	Sample Size																															
DD	26.9	19																															
ID	31.3	25																															
II	19.2	10																															
Total	27.5	54																															
11-19 años F	<table border="1"> <thead> <tr> <th>Variable</th> <th>Mean Rank</th> <th>Sample Size</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>DD</td> <td>89.1</td> <td>61</td> </tr> <tr> <td>ID</td> <td>81.4</td> <td>75</td> </tr> <tr> <td>II</td> <td>71.1</td> <td>28</td> </tr> <tr> <td>Total</td> <td>82.5</td> <td>164</td> </tr> </tbody> </table> <p>Kruskal-Wallis Statistic 2.8412^{ns} P-Value, Using Chi-Squared Approximation 0.2416</p>	Variable	Mean Rank	Sample Size	DD	89.1	61	ID	81.4	75	II	71.1	28	Total	82.5	164																	
Variable	Mean Rank	Sample Size																															
DD	89.1	61																															
ID	81.4	75																															
II	71.1	28																															
Total	82.5	164																															
11-19 años M	<table border="1"> <thead> <tr> <th>Variable</th> <th>Mean Rank</th> <th>Sample Size</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>DD</td> <td>86.0</td> <td>48</td> </tr> <tr> <td>ID</td> <td>83.3</td> <td>86</td> </tr> <tr> <td>II</td> <td>38.3</td> <td>21</td> </tr> <tr> <td>Total</td> <td>78.0</td> <td>155</td> </tr> </tbody> </table> <p>Kruskal-Wallis Statistic 19.1271^{**} P-Value, Using Chi-Squared Approximation 0.0001</p>	Variable	Mean Rank	Sample Size	DD	86.0	48	ID	83.3	86	II	38.3	21	Total	78.0	155	<table border="1"> <thead> <tr> <th>Groups</th> <th>Mean</th> <th>Homog</th> <th>Hed</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>DD</td> <td>85.958</td> <td>A</td> <td>142.63</td> </tr> <tr> <td>ID</td> <td>83.256</td> <td>A</td> <td>137.16</td> </tr> <tr> <td>II</td> <td>38.286</td> <td>B</td> <td>84.71</td> </tr> </tbody> </table> <p>Alpha 0.05 Critical Z Value 2.394</p>	Groups	Mean	Homog	Hed	DD	85.958	A	142.63	ID	83.256	A	137.16	II	38.286	B	84.71
Variable	Mean Rank	Sample Size																															
DD	86.0	48																															
ID	83.3	86																															
II	38.3	21																															
Total	78.0	155																															
Groups	Mean	Homog	Hed																														
DD	85.958	A	142.63																														
ID	83.256	A	137.16																														
II	38.286	B	84.71																														
20-44 años general	<table border="1"> <thead> <tr> <th>Variable</th> <th>Mean Rank</th> <th>Sample Size</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>DD</td> <td>113.9</td> <td>71</td> </tr> <tr> <td>ID</td> <td>104.2</td> <td>89</td> </tr> <tr> <td>II</td> <td>100.3</td> <td>52</td> </tr> <tr> <td>Total</td> <td>106.5</td> <td>212</td> </tr> </tbody> </table> <p>Kruskal-Wallis Statistic 1.7045^{ns} P-Value, Using Chi-Squared Approximation 0.4264</p>	Variable	Mean Rank	Sample Size	DD	113.9	71	ID	104.2	89	II	100.3	52	Total	106.5	212																	
Variable	Mean Rank	Sample Size																															
DD	113.9	71																															
ID	104.2	89																															
II	100.3	52																															
Total	106.5	212																															
45-59 años general	<table border="1"> <thead> <tr> <th>Variable</th> <th>Mean Rank</th> <th>Sample Size</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>DD</td> <td>71.3</td> <td>49</td> </tr> <tr> <td>ID</td> <td>68.8</td> <td>52</td> </tr> <tr> <td>II</td> <td>61.9</td> <td>34</td> </tr> <tr> <td>Total</td> <td>68.0</td> <td>135</td> </tr> </tbody> </table> <p>Kruskal-Wallis Statistic 1.2105^{ns} P-Value, Using Chi-Squared Approximation 0.5459</p>	Variable	Mean Rank	Sample Size	DD	71.3	49	ID	68.8	52	II	61.9	34	Total	68.0	135																	
Variable	Mean Rank	Sample Size																															
DD	71.3	49																															
ID	68.8	52																															
II	61.9	34																															
Total	68.0	135																															
≥ 60 años general	<table border="1"> <thead> <tr> <th>Variable</th> <th>Mean Rank</th> <th>Sample Size</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>DD</td> <td>65.2</td> <td>36</td> </tr> <tr> <td>ID</td> <td>60.2</td> <td>45</td> </tr> <tr> <td>II</td> <td>43.2</td> <td>32</td> </tr> <tr> <td>Total</td> <td>57.0</td> <td>113</td> </tr> </tbody> </table> <p>Kruskal-Wallis Statistic 8.3881[*] P-Value, Using Chi-Squared Approximation 0.0151</p>	Variable	Mean Rank	Sample Size	DD	65.2	36	ID	60.2	45	II	43.2	32	Total	57.0	113	<table border="1"> <thead> <tr> <th>Groups</th> <th>Mean</th> <th>Homog</th> <th>Hed</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>DD</td> <td>65.236</td> <td>A</td> <td>80.917</td> </tr> <tr> <td>ID</td> <td>60.222</td> <td>AB</td> <td>72.200</td> </tr> <tr> <td>II</td> <td>43.203</td> <td>B</td> <td>59.219</td> </tr> </tbody> </table> <p>Alpha 0.05 Critical Z Value 2.394</p>	Groups	Mean	Homog	Hed	DD	65.236	A	80.917	ID	60.222	AB	72.200	II	43.203	B	59.219
Variable	Mean Rank	Sample Size																															
DD	65.2	36																															
ID	60.2	45																															
II	43.2	32																															
Total	57.0	113																															
Groups	Mean	Homog	Hed																														
DD	65.236	A	80.917																														
ID	60.222	AB	72.200																														
II	43.203	B	59.219																														

ns: Indica diferencias no significativas

*: Indica diferencias significativas al 5 %

** : Indica diferencias altamente significativas al 1 %

ANEXO 4. Prueba de Kruskal-Wallis para establecer el efecto del polimorfismo I/D (inserción/delección) sobre los valores de Presión Sistólica, en cada grupo de edad.

Grupo de Edad	Kruskal-Wallis One-Way Nonparametric AOV		
8-10 años general	Mean Sample		
	Variable	Rank	Size
	DD	27.7	20
	ID	24.7	25
	II	36.9	10
	Total	28.0	55
	Kruskal-Wallis Statistic 4.2362 ^{ns}		
P-Value, Using Chi-Squared Approximation 0.1203			
11-19 años	Mean Sample		
	Variable	Rank	Size
	DD	151.1	109
	ID	166.8	161
	II	160.7	50
	Total	160.5	320
	Kruskal-Wallis Statistic 1.8780 ^{ns}		
P-Value, Using Chi-Squared Approximation 0.3910			
20-44 años M	Mean Sample		
	Variable	Rank	Size
	DD	41.4	28
	ID	51.8	35
	II	45.1	29
	Total	46.5	92
	Kruskal-Wallis Statistic 2.4644 ^{ns}		
P-Value, Using Chi-Squared Approximation 0.2917			
20-44 años F	Mean Sample		
	Variable	Rank	Size
	DD	67.5	43
	ID	57.5	55
	II	57.2	23
	Total	61.0	121
	Kruskal-Wallis Statistic 2.3346 ^{ns}		
P-Value, Using Chi-Squared Approximation 0.3112			
45-59 años general	Mean Sample		
	Variable	Rank	Size
	DD	75.8	49
	ID	60.9	52
	II	71.4	36
	Total	69.0	137
	Kruskal-Wallis Statistic 3.7939 ^{ns}		
P-Value, Using Chi-Squared Approximation 0.1500			
≥ 60 años general	Mean Sample		
	Variable	Rank	Size
	DD	57.2	36
	ID	61.4	45
	II	50.7	32
	Total	57.0	113
	Kruskal-Wallis Statistic 2.0066 ^{ns}		
P-Value, Using Chi-Squared Approximation 0.3667			

ns: Indica diferencias no significativas

*: Indica diferencias significativas al 5 %

** : Indica diferencias altamente significativas al 1 %

ANEXO 5. Prueba de Kruskal-Wallis para establecer el efecto del polimorfismo I/D (inserción/delección) sobre los valores de Presión Diastólica, en cada grupo de edad.

Grupo de Edad	Kruskal-Wallis One-Way Nonparametric AOV		
8-10 años general	Mean Sample		
	Variable	Rank	Size
	DD	31.1	20
	ID	27.9	25
	II	22.1	10
	Total	28.0	55
Kruskal-Wallis Statistic			2.1466 ^{ns}
P-Value, Using Chi-Squared Approximation			0.3419
11-19 años	Mean Sample		
	Variable	Rank	Size
	DD	174.7	109
	ID	158.2	161
	II	136.9	50
	Total	160.5	320
Kruskal-Wallis Statistic			5.9252 ^{ns}
P-Value, Using Chi-Squared Approximation			0.0514
20-44 años M	Mean Sample		
	Variable	Rank	Size
	DD	49.6	28
	ID	48.4	35
	II	41.2	29
	Total	46.5	92
Kruskal-Wallis Statistic			1.7530 ^{ns}
P-Value, Using Chi-Squared Approximation			0.4162
20-44 años F	Mean Sample		
	Variable	Rank	Size
	DD	65.6	43
	ID	59.2	55
	II	56.6	23
	Total	61.0	121
Kruskal-Wallis Statistic			1.2423 ^{ns}
P-Value, Using Chi-Squared Approximation			0.5373
45-59 años general	Mean Sample		
	Variable	Rank	Size
	DD	72.5	49
	ID	66.0	52
	II	68.5	36
	Total	69.0	137
Kruskal-Wallis Statistic			0.7024 ^{ns}
P-Value, Using Chi-Squared Approximation			0.7038
≥ 60 años M	Mean Sample		
	Variable	Rank	Size
	DD	11.4	8
	ID	11.0	8
	II	12.9	7
	Total	12.0	23
Kruskal-Wallis Statistic			0.8237 ^{ns}
P-Value, Using Chi-Squared Approximation			0.6624
≥ 60 años F	Mean Sample		
	Variable	Rank	Size
	DD	49.8	28
	ID	44.6	37
	II	42.0	25
	Total	45.5	90
Kruskal-Wallis Statistic			1.2773 ^{ns}
P-Value, Using Chi-Squared Approximation			0.5280

ns: Indica diferencias no significativas

*: Indica diferencias significativas al 5 %

**: Indica diferencias altamente significativas al 1 %

ANEXO 6. Prueba de Kruskal-Wallis para establecer el efecto del polimorfismo I/D (inserción/delección) sobre los valores IMC, en cada grupo de edad.

Grupo de Edad	Kruskal-Wallis One-Way Nonparametric AOV		
8-10 años general	Mean Sample		
	Variable	Rank	Size
	DD	68.8	48
	ID	78.8	85
	II	95.0	22
Total	78.0	155	
	Kruskal-Wallis Statistic 5.1777**		
	P-Value, Using Chi-Squared Approximation 0.0751		
11-19 años F	Mean Sample		
	Variable	Rank	Size
	DD	72.4	61
	ID	86.2	75
	II	92.0	28
Total	82.5	164	
	Kruskal-Wallis Statistic 2.8485**		
	P-value, Using Chi-Squared Approximation 0.1460		
11-19 años M	Mean Sample		
	Variable	Rank	Size
	DD	68.8	48
	ID	78.8	85
	II	95.0	22
Total	78.0	155	
	Kruskal-Wallis Statistic 5.1777**		
	P-Value, Using Chi-Squared Approximation 0.0751		
20-44 años general	Mean Sample		
	Variable	Rank	Size
	DD	108.2	72
	ID	115.7	92
	II	96.1	52
Total	108.5	216	
	Kruskal-Wallis Statistic 2.2825**		
	P-Value, Using Chi-Squared Approximation 0.1927		
45-59 años F	Mean Sample		
	Variable	Rank	Size
	DD	44.9	26
	ID	51.1	38
	II	52.8	24
Total	49.5	98	
	Kruskal-Wallis Statistic 1.6042**		
	P-Value, Using Chi-Squared Approximation 0.4484		
45-59 años M	Mean Sample		
	Variable	Rank	Size
	DD	22.1	12
	ID	15.2	14
	II	23.2	12
Total	20.0	38	
	Kruskal-Wallis Statistic 2.7924**		
	P-Value, Using Chi-Squared Approximation 0.1501		
≥ 60 años general	Mean Sample		
	Variable	Rank	Size
	DD	65.9	39
	ID	52.7	42
	II	56.0	35
Total	58.5	116	
	Kruskal-Wallis Statistic 2.9295**		
	P-Value, Using Chi-Squared Approximation 0.2311		

ns: Indica diferencias no significativas

*: Indica diferencias significativas al 5 %

** : Indica diferencias altamente significativas al 1 %