

11205

127

**UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE MÉXICO
DIVISIÓN DE ESTUDIOS DE POSGRADO
FACULTAD DE MEDICINA**

**SERVICIO DE CARDIOLOGÍA
HOSPITAL REGIONAL 1º DE OCTUBRE
ISSSTE**

TESIS DE POSGRADO

**Para obtener el título en la
ESPECIALIDAD DE : CARDIOLOGÍA**

PRESENTA

DR. HUGO VELÁZQUEZ MORENO

Asesor: Dr. Eduardo Meaney

***Coordinador de la Unidad Cardiovascular
Hospital Regional 1º de Octubre
ISSSTE***

**TESIS CON
FALLA DE ORIGEN**

2002



Universidad Nacional
Autónoma de México



UNAM – Dirección General de Bibliotecas
Tesis Digitales
Restricciones de uso

DERECHOS RESERVADOS ©
PROHIBIDA SU REPRODUCCIÓN TOTAL O PARCIAL

Todo el material contenido en esta tesis esta protegido por la Ley Federal del Derecho de Autor (LFDA) de los Estados Unidos Mexicanos (México).

El uso de imágenes, fragmentos de videos, y demás material que sea objeto de protección de los derechos de autor, será exclusivamente para fines educativos e informativos y deberá citar la fuente donde la obtuvo mencionando el autor o autores. Cualquier uso distinto como el lucro, reproducción, edición o modificación, será perseguido y sancionado por el respectivo titular de los Derechos de Autor.

TITULO

**LA RELACION DEL POLIMORFISMO DEL GEN DE LA ENZIMA
CONVERTIDORA DE ANGIOTENSINA (ECA), CON DIFERENTES
VARIABLES METABÓLICAS, ESTRUCTURALES Y
HEMODINÁMICAS COMO PREDICTIVOS DE RIESGO
CARDIOVASCULAR**

**TESIS CON
FALLA DE ORIGEN**

[Handwritten signature]

Dr. Horacio Olvera Hernández

Jefe de enseñanza



[Handwritten signature]

Dr. Eduardo Meaney Mendiola

Profesor titular del curso de Cardiología

[Handwritten signature]

Dr. Eduardo Meaney Mendiola

Supervisor de Tesis



**SUBDIVISION DE ESPECIALIZACION
DIVISION DE ESTUDIOS DE POSGRADO
FACULTAD DE MEDICINA**

SUBDIRECCION MEDICA

18 ENE 2002

**HOSP. REG. 1o DE OCT. COORDINACION
DE ENSEÑANZA E INVESTIGACION**

[Handwritten signature]

**TESIS CON
FALLA DE ORIGEN**

DR. HUGO VELAZQUEZ MORENO

AGRADECIMIENTO

A MIS PADRES: Por haberme dado la oportunidad de estudiar y poder realizar una de mis grandes metas.

AL DR. EDUARDO MEANEY: Con profundo agradecimiento por sus enseñanzas, ejemplo de superación y paciencia, que sirven no solo para la realización de este trabajo sino para mi formación como ser humano.

A MI ESPOSA GELY

Y A MI HIJO HUGO : Por su amor y apoyo que son mi fortaleza
Y por sacrificar momentos de convivencia para permitirme desarrollar mi trabajo.

INDICE

TÍTULO.....	(2)
INTRODUCCIÓN.....	(3)
MATERIAL Y MÉTODOS.....	(5)
RESULTADOS.....	(7)
DISCUSIÓN.....	(12)
BIBLIOGRAFÍA.....	(18)

INTRODUCCIÓN

Las enfermedades cardiovasculares son problemas prioritarios de la salud pública de México y del resto del mundo, por sus extendidas prevalencias, altas tasas de morbilidad y mortalidad, y los cuantiosos recursos que consume su atención. Entre las numerosas estrategias encaminadas a disminuir el costo epidemiológico y socioeconómico de las enfermedades cardiovasculares, la predicción del riesgo cardiovascular es una de las más importantes, pues la identificación de los individuos con alto riesgo de tener complicaciones, permite implementar una serie de medidas preventivas, con buena relación costo-beneficio. Además de los factores de riesgo bien conocidos, se estudian ahora otros rasgos y condiciones promisorios, cuya identificación permitiría señalar mejor a los individuos con mayor riesgo cardiovascular. Entre ellos, la identificación del polimorfismo genético de la enzima convertidora de la angiotensina (ECA) puede ser útil en la identificación de los individuos proclives a sufrir enfermedades y condiciones cardiovasculares, como la hipertensión arterial sistémica (HAS), la hipertrofia del ventrículo izquierdo (HVI) y la aterosclerosis.¹

El polimorfismo (I/D) de la ECA es un tema de interés reciente. La ECA juega un importante papel fisiológico central, pues convierte a la angiotensina I en el péptido activo angiotensina II, a la vez que convierte a la bradicinina en fragmentos inactivos.² La bradicinina tiene múltiples acciones benéficas dependientes de su interacción con un receptor membranal específico, (receptor BK), que estimula la liberación de óxido nítrico, junto con la prostaciclina. Ambos agentes humorales son vasodilatadores, antiagregantes plaquetarios y antiproliferativos.³

La ECA actúa en dos importantes sistemas reguladores cardiovasculares: 1) el sistema renina-angiotensina y 2) el sistema calicreina-cinina, que intervienen en la homeostasis cardiovascular.⁴

Los niveles de la ECA en plasma permanecen estables en un individuo pero se observan amplias variaciones entre diferentes sujetos.⁵ Los niveles plasmáticos de la ECA se afectan por la acción del gen del polimorfismo de la ECA (I/D). Los individuos con el polimorfismo ECA-DD tienen niveles dos veces más altos de ECA plasmática que los sujetos con la variedad ECA-II.⁶ Este hecho contrasta con lo que acontece con otros polimorfismos genéticos, donde los alelos (D/I) son comunes.⁷

El polimorfismo de la ECA (ID) se basa en la presencia (I) o ausencia (D) dentro del intrón 16 de una base de 287 pares de alu en secuencia repetida del gen de la ECA.⁸

La marcada asociación entre el polimorfismo de la ECA (I/D) y los niveles de ECA en plasma, ha hecho pensar en la posible asociación del polimorfismo con el desarrollo de HAS, HVI y la génesis de la enfermedad aterosclerosa.

La heterogeneidad entre los diferentes grupos étnicos favorece un mayor incremento en el número de polimorfismos, hecho interesante, ya que el polimorfismo puede tener un papel modulador del desarrollo de las condiciones clínicas mencionada en líneas arriba⁹. El efecto del polimorfismo, a su vez, es influenciado por otros genes y por el mismo medio ambiente.¹⁰ Diversas observaciones sugieren que la frecuencia del polimorfismo de la ECA (I/D) puede variar en los diferentes grupos étnicos.¹¹

La posibilidad de un cambio en la variación del gen de la ECA o la interacción diferente entre gen y gen (o alternativamente, entre gen y medio ambiente) requiere ser estudiado en diferentes grupos étnicos y distintos grupo de pacientes, a fin de obtener evidencias sobre las complejas relaciones entre el polimorfismo de la ECA y diferentes estados patológicos.¹²

MATERIAL Y MÉTODOS

De octubre del 2000 a julio del 2001, se estudiaron a 64 pacientes de la cohorte del Estudio Lindavista, libres de enfermedad vascular cerebral, coronaria o periférica, en el momento de su inclusión, seleccionados al azar. Se les tomaron dos muestras de sangre venosa, obtenidas por punción, una de ellas para la medición de las variables que exige el protocolo de estudio Lindavista: glucosa en ayunas, colesterol total, colesterol de las lipoproteínas de alta densidad (C-HDL), triglicéridos (TG), ácido úrico, creatinina, y colesterol de las lipoproteínas de baja densidad (C- LDL), calculado mediante la fórmula de Friedwald.¹³ La otra muestra de sangre se procesó en el Laboratorio de Farmacología del Centro de Investigación y Estudios Avanzados (CINVESTAV), para la identificación del DNA. Para la identificación del polimorfismo de la ECA se amplificó el intrón 16 por medio de reacción en cadena de la polimerasa (PCR), utilizando los oligonucleótidos sentido y antisentido correspondientes a cada extremo. Se utilizó un segundo oligonucleótido sentido, específico para la secuencia de inserción.¹⁴

En cada paciente se obtuvieron datos somatométricos: peso, talla, perímetro abdominal, índice de masa corporal ($IMC = \text{kg de peso} / \text{estatura en m}^2$) y el porcentaje de grasa corporal determinado en el antebrazo con una técnica que

La posibilidad de un cambio en la variación del gen de la ECA o la interacción diferente entre gen y gen (o alternativamente, entre gen y medio ambiente) requiere ser estudiado en diferentes grupos étnicos y distintos grupo de pacientes, a fin de obtener evidencias sobre las complejas relaciones entre el polimorfismo de la ECA y diferentes estados patológicos.¹²

MATERIAL Y MÉTODOS

De octubre del 2000 a julio del 2001, se estudiaron a 64 pacientes de la cohorte del Estudio Lindavista, libres de enfermedad vascular cerebral, coronaria o periférica, en el momento de su inclusión, seleccionados al azar. Se les tomaron dos muestras de sangre venosa, obtenidas por punción, una de ellas para la medición de las variables que exige el protocolo de estudio Lindavista: glucosa en ayunas, colesterol total, colesterol de las lipoproteínas de alta densidad (C-HDL), triglicéridos (TG), ácido úrico, creatinina, y colesterol de las lipoproteínas de baja densidad (C- LDL), calculado mediante la fórmula de Friedwald.¹³ La otra muestra de sangre se procesó en el Laboratorio de Farmacología del Centro de Investigación y Estudios Avanzados (CINVESTAV), para la identificación del DNA. Para la identificación del polimorfismo de la ECA se amplificó el intrón 16 por medio de reacción en cadena de la polimerasa (PCR), utilizando los oligonucleótidos sentido y antisentido correspondientes a cada extremo. Se utilizó un segundo oligonucleótido sentido, específico para la secuencia de inserción.¹⁴

En cada paciente se obtuvieron datos somatométricos: peso, talla, perímetro abdominal, índice de masa corporal ($IMC = \text{kg de peso} / \text{estatura en m}^2$) y el porcentaje de grasa corporal determinado en el antebrazo con una técnica que

utiliza rayos infrarrojos (Futrex). Se midió la presión arterial (PA), en la posición sentada, mediante el método esfigmomanométrico, de acuerdo a la recomendaciones de la American Heart Association.¹⁵ Se obtuvo también el registro ecocardiográfico transtorácico, con un ecocardiógrafo Toshiba Sono Layer SSH-140-A, utilizando un convertidor de 3.75 mHz. Con este aparato, de acuerdo a los criterios aceptados por la American Echocardiographic Society,¹⁶ se obtuvieron las dimensiones diastólicas y sistólicas del ventrículo izquierdo y el espesor de la pared ventricular. Se calculó el índice de la masa ventricular izquierda (IMVI, g/m²) mediante la fórmula de Devereux.¹⁷ Con un ecocardiógrafo Siemens Sonoline CD, y utilizando un convertidor de 7.5 mHz, se obtuvo la imagen ultrasónica de la carótida derecha y se midió el grosor de la interfase íntima media en la pared lejana, 1 cm por debajo de la bifurcación. La velocidad de la onda del pulso se midió mediante el aparato denominado Complior,¹⁸ que mide la transmisión de la onda de pulso, obtenida mediante tonometría por aplanamiento, desde la carótida a la femoral derecha, utilizando una modificación de la ecuación de Moens-Korteweg¹⁹.

Una vez obtenidos los datos, fueron analizados mediante las técnicas de la estadística descriptiva, para datos normalmente distribuidos. Se calculó el valor medio y la desviación estándar de cada variable. Se analizaron las diferencias entre los grupos de pacientes con y sin HAS. Para las variables continuas, las diferencias fueron evaluadas mediante la prueba "t" de Student. Para las variables finitas, se utilizó la prueba de χ^2 . En todos los casos se tomó un valor de la probabilidad <0.05, para señalar el límite del significado estadístico.

RESULTADOS

En el cuadro 1 se agrupan los datos demográficos de los pacientes estudiados, que fueron divididos en dos grupos según fueran o no hipertensos, por cifras anormalmente elevadas o por historia de la condición y toma regular de medicación antihipertensiva. La muestra estuvo predominantemente formada por mujeres, en una relación 2:1, en los dos grupos. El grupo con HAS tuvo mayor edad que el normotenso ($p = 0.02$). El peso, la talla y la superficie corporal fueron similares en ambos grupos.

CUADRO 1
DATOS DEMOGRÁFICOS

Status hipertensivo	Género H/M	Edad (años)
HAS	10/21 32%/68%	54±12
Sin HAS	11/22 33%/66%	46.5±7
Total	21/43 32%/68%	52±7

H, hombres, M, mujeres.

**TESIS CON
FALLA DE ORIGEN**

El cuadro 2 muestra la distribución del polimorfismo del gen de la ECA, en relación al género y al status hipertensivo. Llama la atención que el polimorfismo DD, al que se le ha atribuido participar en la génesis de la hipertensión arterial, estuvo ausente en los pacientes hipertensos de los dos sexos. La variedad ID, que fue la más prevalente, tanto en pacientes hipertensos como en los sujetos normotensos,

ocurrió en el 65% de todas las mujeres; en el 54% de las no hipertensas y en el 76% de las hipertensas. Por su parte, el gen ID ocurrió en el 80% de todos los hombres, en el 72% de los no hipertensos y en el 90% de los hipertensos. El fenotipo ID se observó con frecuencia similar en hipertensos y no hipertensos, de

CUADRO 2

DISTRIBUCIÓN DEL POLIMORFISMO DEL GEN DE LA ECA SEGÚN EL SEXO Y LA PRESENCIA O NO DE HIPERTENSIÓN ARTERIAL

MUJERES (n = 43)		
GEN	SIN HAS	CON HAS
DD	4	0
ID	12	16
II	6	5
HOMBRES (n = 21)		
DD	1	0
ID	8	9
II	2	1

DD, ausencia; II, inserción; ID, ausencia-inserción, HAS, hipertensión arterial sistémica

**TESIS CON
FALLA DE ORIGEN**

ambos géneros. El gen DD sólo se observó en los no hipertensos (valor de la χ^2 <0.0001 en mujeres y <0.0002 en hombres). En el cuadro 3 se concentran las variables somatométricas de acuerdo al sexo y al status hipertensivo.

Puede observarse que aunque hay una tendencia de los hombres con HAS a tener mayor índice de masa corporal y perímetro abdominal, las diferencias somatométricas entre ellos y los individuos normotensos, no alcanzaron

CUADRO 3
DATOS SOMATOMÉTRICOS EN SUJETOS DE AMBOS GÉNEROS,
HIPERTENSOS Y NORMOTENSOS

MUJERES (n = 43)						
VARIA BLES	Peso (kg)	Talla (cm)	SC (m²)	IMC (kg/m²)	Grasa corporal %	Perímetro abdominal (cm)
SIN HAS	68±11	155±8	1.6±0.17	28±4	53±6	92±8
CON HAS	64±6	153±7	1.6±0.15	27±4	45±17	92±10
Valor de p	n.s.	n.s.	n.s.	n.s.	n.s.	n.s.
HOMBRES (n = 21)						
SIN HAS	72±10	163±7	1.8±0.15	26±3	36±20	90±8
CON HAS	77±10	164±8	1.8±0.14	28±4	32±4	97±9
Valor De p	n.s.	n.s.	n.s.	n.s.	n.s.	n.s.

n.s., no significativo

significado estadístico. La similitud de las variables somatométricas se observó en ambos géneros.

**TESIS CON
FALLA DE ORIGEN**

En el Cuadro 4 se muestran las relaciones entre el polimorfismo y las variables somatométricas, IMC y perímetro abdominal. Tampoco se encontraron diferencias

CUADRO 4
RELACIÓN ENTRE EL POLIMORFISMO Y LAS VARIABLES
ANTROPOMÉTRICAS

MUJERES		
GEN	IMC kg/m²	PERÍMETRO ABDOMINAL, cm
DD	28.6±2.7	96±6
ID	27.7±3.9	93±11
II	27.2±3.9	89.4±11
HOMBRES		
DD⁺	28.2	94
ID	27.7±2.9	93±9
II	27.6±5.4	99±11

⁺ *Un solo caso*

somáticas en relación al tipo de gen. En el cuadro 5 se muestra la relación del polimorfismo y las variables de laboratorio, no encontrándose significado estadístico en estas variables con relación al gen.

CUADRO 5
RELACIÓN ENTRE EL POLIMORFISMO Y LAS VARIABLES DE
LABORATORIO

MUJERES							
GEN	Glucosa	Creatinina	Ac. Urico	CT	CLDL	CHDL	TG
DD	87±6	0.72±0.03	4.6±1.1	253±29	163±26	54±16	203
ID	108±9	0.77±0.2	4.9±1.4	220±46	126±20	49±12	171±127
II	94±9	0.80±0.2	5±1.4	223±46	139±20	47±12	157±112
HOMBRES							
DD⁺	92	1.1	6.4	242	147	39	287
ID	103±36	1.0±0.2	6±0.9	209±40	131±35	41±10	185±51
II	98±9	0.7±0.1	5.7±1	223±34	138±13	58±35	132±18

⁺ *Un solo caso*

**TESIS CON
FALLA DE ORIGEN**

En el cuadro 6 se muestra la relación de algunas variables estructurales y dinámicas cardiovasculares de los pacientes hipertensos y los sujetos normotensos y de acuerdo al género, con el polimorfismo genético. No se encontró ninguna relación estadísticamente significativa entre el tipo de gen y estas variables.

CUADRO 6

RELACIÓN ENTRE EL POLIMORFISMO GENÉTICO Y ALGUNAS VARIABLES ESTRUCTURALES Y DINÁMICAS DEL CORAZÓN Y LAS ARTERIAS

MUJERES CON HAS			
Gen	Índice de masa ventricular izquierda gm/m ²	Grosor de la interfase íntima. Media mm	VOP cm/seg
DD*			
ID	127±45	1.15±0.3	11±2
II	103±12	1±0.2	10±0.6
MUJERES SIN HAS			
DD	94±24	1.15±0.17	9±2
ID	91±26	1±0.15	9±1.5
II	86±27	1±0.15	9±1.6
HOMBRES CON HAS			
DD*			
ID	98±36	1.14±0.1	11±2
II	200	0.8	14
HOMBRES SIN HAS			
DD**	92	1.2	10
ID	98±20	1±0.3	9±1.17
II	97±15	0.9±0.00	7.5±2

*Sin muestra, **Un solo paciente

TESIS CON
FALLA DE ORIGEN

Finalmente, en el cuadro 7 se muestra la relación entre el polimorfismo genético y las mismas variables dinámico-estructurales del ventrículo y las arterias en la población del estudio, sin tomar en consideración el género ni el status hipertensivo. El análisis mostró que los sujetos con el gen DD tienen mayor grosor de la interfase íntima-media y mayores concentraciones de colesterol total que los individuos con las variedades ID e II. Los individuos con el gen ID tuvieron mayor concentración de glucosa que los de los otros grupos.

CUADRO 7

VARIABLES CON SIGNIFICADO ESTADISTICO y DE IMPORTANCIA EN LA POBLACIÓN GENERAL DEL ESTUDIO SIN CONSIDERAR GÉNERO O STATUS HIPERTENSIVO

GEN	Grosor de la interfase íntima-media, Mm	VOP cm/seg	Glucemia Sérica, Mg/dl	CT sérico mg/dl
DD	1.16±0.15	9.3±1.5	88±6	251±26
ID	1.10±0.2	10±2	106±36	216±77
II	0.96±0.18	9.6±2	95±9	223±43
Comparación DD vs. ID	n.s.	n.s	p=0.004	p=0.05
Comparación DD vs. II	p=0.03	n.s	n.s.	n.s.
Comparación ID vs. II	p=0.02	n.s	p=0.05	n.s.

n.s., no significativo

TESIS CON
FALLA DE ORIGEN

DISCUSIÓN

El eje renina-angiotensina-aldosterona es un sistema de gran importancia para el control cardiocirculatorio y también juega un relevante papel en la génesis de muchas de las enfermedades y condiciones cardiovasculares de interés epidemiológico, tales como la hipertensión arterial sistémica, la insuficiencia

Finalmente, en el cuadro 7 se muestra la relación entre el polimorfismo genético y las mismas variables dinámico-estructurales del ventrículo y las arterias en la población del estudio, sin tomar en consideración el género ni el status hipertensivo. El análisis mostró que los sujetos con el gen DD tienen mayor grosor de la interfase íntima-media y mayores concentraciones de colesterol total que los individuos con las variedades ID e II. Los individuos con el gen ID tuvieron mayor concentración de glucosa que los de los otros grupos.

CUADRO 7

VARIABLES CON SIGNIFICADO ESTADISTICO y DE IMPORTANCIA EN LA POBLACIÓN GENERAL DEL ESTUDIO SIN CONSIDERAR GÉNERO O STATUS HIPERTENSIVO

GEN	Grosor de la interfase íntima-media, Mm	VOP cm/seg	Glucemia Sérica, Mg/dl	CT sérico mg/dl
DD	1.16±0.15	9.3±1.5	88±6	251±26
ID	1.10±0.2	10±2	106±36	216±77
II	0.96±0.18	9.6±2	95±9	223±43
Comparación DD vs. ID	n.s.	n.s	p=0.004	p=0.05
Comparación DD vs. II	p=0.03	n.s	n.s.	n.s.
Comparación ID vs. II	p=0.02	n.s	p=0.05	n.s.

n.s., no significativo

TESIS CON
FALLA DE ORIGEN

DISCUSIÓN

El eje renina-angiotensina-aldosterona es un sistema de gran importancia para el control cardiocirculatorio y también juega un relevante papel en la génesis de muchas de las enfermedades y condiciones cardiovasculares de interés epidemiológico, tales como la hipertensión arterial sistémica, la insuficiencia

cardiaca, la disfunción endotelial, el daño renal, la hipertrofia cardiovascular y los fenómenos de reperfusión miocárdica, entre otros.²⁰ Particular interés ha suscitado el papel del eje renina-angiotensina sistémico y el de los sistemas locales (en cerebro, corazón, vasos sanguíneos y riñón) en la génesis de la HAS y de sus complicaciones. En general, el sistema RAA, puede contribuir al desarrollo de HAS a través de tres mecanismos, a saber: 1) Los desequilibrios hidroelectrolíticos con ganancia neta de sodio e hipervolemia resultante dependiente de las acciones de la angiotensina II y la aldosterona en la homeostasis del líquido corporal y la volemia. 2) La sobreexpresión de algunos de los elementos del sistema que dan como resultado una mayor actividad de la angiotensina II y la aldosterona, con repercusiones en una homeostasis hidrosalina alterada y una tendencia a la hipertrofia vascular y cardiaca; 3) La sobreexpresión local (vascular) del sistema renina-angiotensina que produce hipertrofia vascular y daño endotelial. De acuerdo a las investigaciones pioneras de Laragh²¹ sólo el 20% de los pacientes tienen altos niveles plasmáticos de renina, 30% los tienen bajos y 50% tienen niveles normales.²² Un análisis superficial de estos resultados conduciría a la falsa apreciación de que el sistema RAA no juega un papel de importancia en la mayor parte de HAS esencial. Sin embargo, hay que considerar que la secreción de renina depende en el sujeto sin estado de choque de la cuantía del volumen extracelular y de la estimulación adrenérgica. En efecto, el control fisiológico normal exige que en los individuospletóricos de agua y sal (condición prototípica del hombre de la sociedad contemporánea, que ingiere cantidades excesivas de sal en la alimentación), el riñón produzca menor cantidad de renina. Este riñón modulador se caracteriza porque en presencia de sobrecarga salina restringe la

actividad del sistema RAA sistémico.²³ El hecho de que la mitad de los hipertensos produzca cantidades “normales” de renina indica que son poseedores de un riñón no modulador que produce una cantidad exagerada de renina en relación de la plétora hidrosalina.²⁴

Esta sobre expresión del sistema renina-angiotensina puede ser causada por una alteración genética. De hecho, en los últimos años se han estudiado muchos genes que pudieran estar involucrados en tal sobre expresión²⁵

Uno de los tantos sistemas genéticos investigados en este orden de ideas, fue el polimorfismo de la ECA, habida cuenta que esta enzima juega un papel fisiológico de gran importancia en la biosíntesis de la angiotensina II y la degradación de la bradicinina. Los niveles plasmáticos de la ECA se afectan en gran extensión por el polimorfismo del gen de la ECA²⁶. (polimorfismo I/D), los sujetos con el polimorfismo DD tiene concentraciones de la ECA dos veces más altas que aquellos con el polimorfismo ID-II. Sin embargo no se ha establecido todavía los mecanismos de influencia de este polimorfismo en la función del gen de la ECA. A la vez, hay considerable controversia a cerca del papel del polimorfismo en la hipertensión, sin que hasta la fecha se halla establecido una relación convincente entre alguna variedad de polimorfismo y la hipertensión esencial²⁷. Aparte de esta falta de evidencia en hipertensos se ha encontrado una gran heterogeneidad entre diferentes grupos étnicos. En México, no se conoce otro estudio en relación a este problema. Existen evidencias que la frecuencia del alelo DD puede tener grandes diferencias entre distintos grupos étnicos y que alelo DD confiere un riesgo relativo de infarto del miocardio del 26%, en comparación con los sujetos II e ID, particularmente en japoneses, así mismo este fenotipo se ha relacionado con un

principio más temprano de HAS y con el desarrollo de HVI en estos pacientes²⁸. El alelo DD también ha sido asociado a hipertrofia ventricular izquierda, y aumento de la morbilidad y mortalidad cardiovascular sin que se hallan establecido los mecanismos mediante los cuales este fenotipo ejerce el daño cardiovascular. Habida cuenta el papel de la angiotensina II, y la espironolactona en la remodelación cardiovascular es una teoría el hecho de que una sobre expresión de la ECA puede traducirse en los mecanismos hipertróficos y distrofia de la matriz extracelular, en arterias y miocardio, con las consecuencias clínicas previsibles, sin embargo existe evidencia contradictoria en relación a los genotipos de la ECA y la hipertrofia del ventrículo izquierdo en poblaciones anglosajonas y finlandesas, que contradicen lo observado en otros grupos estadounidenses, japoneses y alemanes²⁹. Es muy posible que la relación entre el polimorfismo de la ECA con la enfermedad cardiovascular y sus complicaciones sea mucho más compleja y que involucre la acción de otros genes, la influencia del entorno metabólico y factores ambientales. El polimorfismo ID se refiere a la inserción o ausencia del intrón 16 en el gen de la ECA. El genotipo DD e II representarían variedades homocigotas y la ID la heterocigota. En el metanálisis llevado a cabo por Samani³⁰ que incluyó 14 estudios publicados hasta 1995, (más de 8,500 sujetos), se concluyó que el alelo D, confiere un riesgo de infarto del miocardio estadísticamente significativo, con una razón de momios de 1.26, entre el genotipo DD e ID-II, con una $p = 0.001$. En este marco, el propósito de este estudio fue determinar la frecuencia de los alelos del gen de la ECA en un segmento de la población mexicana, con y sin HAS, reclutados en la cohorte del estudio Lindavista, un estudio de múltiples intervenciones sobre los factores de riesgo cardiovascular, cuyo protocolo exigió

que los pacientes enrolados no tuvieran enfermedad clínica, cerebral coronaria o vascular periférica, en el momento del reclutamiento.

Entre los 64 pacientes incluidos, 48% de los cuales tenía HAS y 67% pertenecían al género femenino, sólo 5 pacientes tuvieron el alelo DD (8%), el genotipo más frecuente fue el ID, que ocurrió en el 70% de los sujetos, seguido del II que se observó en el 22% de los sujetos. Es importante el hecho de que no se encontró el genotipo DD en ningún paciente con HAS. La HAS se asoció al alelo ID – II en forma significativa ($p = 0.05$). No se observaron diferencias en los índices somatométricos de los sujetos con HAS y sin HAS, de los dos géneros (cuadro 3). En un intento de ligar el genotipo con variables antropométricas se hicieron comparaciones en los dos géneros, sin encontrar ninguna diferencia estadísticamente significativa, entre el genotipo y el índice de la masa corporal o el perímetro abdominal (cuadro 4).

Idéntica falta de correlación se observó entre el genotipo y variables de laboratorio, tales como, glucosa, creatinina, ácido úrico y lípidos sanguíneos (cuadro 5).

Una de las hipótesis que podría explicar las relaciones entre los genotipos de la ECA y la incidencia de HAS o HVI, es el conocido efecto de la angiotensina II sobre el crecimiento de las estructuras cardiovasculares. En el cuadro 6 se observa que aun cuando existe una mayor masa ventricular en las mujeres hipertensas que en las no hipertensas, la gran dispersión de los datos impide que esta diferencia sea significativa. En hombres con HAS y sin HAS no se encontraron diferentes índices de masa ventricular. Idéntica falta de diferencia se encontró entre el grosor de la interfase íntima media por un lado y el género, el

genotipo y el estatus hipertensivo. La velocidad de la onda de pulso (VOP), índice de la dinámica arterial cuyos valores tiene una relación directa con la rigidez arterial, tampoco fue diferente en los grupos formados de acuerdo al género, al genotipo y al estatus hipertensivo. Sin embargo, cuando se hicieron comparaciones entre el genotipo, por un lado, y el grosor de la interfase íntima-media, por otro, si se encontraron diferencias en los sujetos con el genotipo DD, que tuvieron mayor grosor de la interfase que el resto de los genotipos (diferencias significativas entre el genotipo DD e II (1.16 mm vs. 0.96mm, $p = 0.003$) y cuando se comparó el ID vs. II (1.10 vs. 0.96, $p = 0.02$). Estos hallazgos podrían indicar que el alelo D en cualquiera de sus variedades se asocia a un mayor crecimiento de la pared vascular. Cabría esperar entonces que los vasos de estos sujetos fueran más rígidos y por lo tanto la VOP fuera mayor. Sin embargo, el valor de la VOP fue similar en todos los casos y en el rango habitual de los pacientes normales, lo que probablemente indica las limitaciones de estos métodos funcionales en presencia de lesiones estructurales de relativa menor cuantía. Se encontraron también diferencias en la concentración de colesterol sérico, que fue más elevada en los individuos con el alelo DD que con los otros genotipos (251 mg/dl vs. 216 mg/dl del ID y 223 mg/dl del II), siendo la diferencia sólo significativa entre los alelos DD y el ID. No existe una explicación clara para este comportamiento. Se estudió el comportamiento del colesterol porque en investigaciones previas aun no publicadas (Gaxiola S. Comunicación personal) se había observado un aumento del espesor de la íntima-media en sujetos con hipercolesterolemia. Estos mayores valores de colesterol y no la expresión del

genotipo pudieran ser los responsables del mayor grosor de la interfase en los pacientes con el isomorfismo DD.

En conclusión, los resultados de este estudio son similares a los de otros autores en el sentido de que no apoyan una relación entre el genotipo DD y la HAS o algunas de sus complicaciones estructurales. Indican además la poca prevalencia del genotipo DD en un pequeño segmento de la población mexicana. Las relaciones entre los mecanismos genéticos y los factores ambientales en el desarrollo de la HAS y sus complicaciones son sumamente complejos y numerosos, de suerte que todavía no se ha identificado un solo mecanismo genético responsable del desarrollo de la HAS de su gravedad o de la aparición de sus complicaciones.



REFERENCIAS

1. Oren I, Brook JG, Kepten I, et al. The allele of the angiotensin-converting enzyme gene contributes towards blood LDL-cholesterol levels and the presence of hypertension. *Atherosclerosis* 1999;145:267-271
2. Berglund L. MD. A recurrent theme with a new spin. ACE polymorphism and cardiovascular disease. *J Lab Clin Med* 1998;131:485-6
3. Sun Y, Ratajska A. Bradykinin receptor and tissue ACE binding in myocardial fibrosis. *J Moll Cell Cardiol* 1995;27: 813-822.
4. Erdos EG. Angiotensin enzyme and the changes in our concepts through the years. *Hypertension*. 1990;16:363-370
5. Rigat B, Hubert C, Alhenec-Gelas F. An insertion/deletion polymorphism in the angiotensin I-converting enzyme gene accounting for half the variance of serum enzyme levels. *J Clin Invest* 1990;86:11343-6.
6. Lindpaintner K. A prospective evaluation of an angiotensin-converting-enzyme gene polymorphism and the risk of Ischemic Heart Disease. *N Engl J Med* 1995;332:706-11.
7. Tiret L, Bonnardeaux A, Oireir O, et al. Synergistic effects of angiotensin-converting enzyme and angiotensin-II type 1 receptor gene polymorphisms on risk of myocardial infarction.
8. Christopher J. Evidence for Association and genetic linkage of the angiotensin-converting enzyme locus with hypertension and blood pressure in men but not women in the Framingham Heart Study. *Circulation*. 1998;97:1766-1772.
9. Tiret L, Rigat B, Visvikis s, Breda C, Corvol, et al Evidence from combined segregation and linkage analysis, that a variant of the angiotensin I- converting enzyme (ACE) gene controls plasma ACE levels. *Am J Hum Genet* 1992; 51:197-205
10. Lindpaintner K, MD. Absence of association or genetic linkage between the angiotensin-converting-enzyme gene and left ventricular mass. *N Engl J Med* 1996;334:1023-8.

genotipo pudieran ser los responsables del mayor grosor de la interfase en los pacientes con el isomorfismo DD.

En conclusión, los resultados de este estudio son similares a los de otros autores en el sentido de que no apoyan una relación entre el genotipo DD y la HAS o algunas de sus complicaciones estructurales. Indican además la poca prevalencia del genotipo DD en un pequeño segmento de la población mexicana. Las relaciones entre los mecanismos genéticos y los factores ambientales en el desarrollo de la HAS y sus complicaciones son sumamente complejos y numerosos, de suerte que todavía no se ha identificado un solo mecanismo genético responsable del desarrollo de la HAS de su gravedad o de la aparición de sus complicaciones.



REFERENCIAS

1. Oren I, Brook JG, Kepten I, et al. The allele of the angiotensin-converting enzyme gene contributes towards blood LDL-cholesterol levels and the presence of hypertension. *Atherosclerosis* 1999;145:267-271
2. Berglund L. MD. A recurrent theme with a new spin. ACE polymorphism and cardiovascular disease. *J Lab Clin Med* 1998;131:485-6
3. Sun Y, Ratajska A. Bradykinin receptor and tissue ACE binding in myocardial fibrosis. *J Moll Cell Cardiol* 1995;27: 813-822.
4. Erdos EG. Angiotensin enzyme and the changes in our concepts through the years. *Hypertension*. 1990;16:363-370
5. Rigat B, Hubert C, Alhenec-Gelas F. An insertion/deletion polymorphism in the angiotensin I-converting enzyme gene accounting for half the variance of serum enzyme levels. *J Clin Invest* 1990;86:11343-6.
6. Lindpaintner K. A prospective evaluation of an angiotensin-converting-enzyme gene polymorphism and the risk of Ischemic Heart Disease. *N Engl J Med* 1995;332:706-11.
7. Tiret L, Bonnardeaux A, Oireir O, et al. Synergistic effects of angiotensin-converting enzyme and angiotensin-II type 1 receptor gene polymorphisms on risk of myocardial infarction.
8. Christopher J. Evidence for Association and genetic linkage of the angiotensin-converting enzyme locus with hypertension and blood pressure in men but not women in the Framingham Heart Study. *Circulation*. 1998;97:1766-1772.
9. Tiret L, Rigat B, Visvikis s, Breda C, Corvol, et al. Evidence from combined segregation and linkage analysis, that a variant of the angiotensin I- converting enzyme (ACE) gene controls plasma ACE levels. *Am J Hum Genet* 1992; 51:197-205
10. Lindpaintner K, MD. Absence of association or genetic linkage between the angiotensin-converting-enzyme gene and left ventricular mass. *N Engl J Med* 1996;334:1023-8.

- 11 - Kupari M Left Ventricular size, mass, and function in relation to angiotensin-converting enzyme gene polymorphism in humans. *Am J Physiol* 1994;267:207-10.
- 12 -Tarnown L Cambien F Insertion/deletion polymorphism in the angiotensin- I-converting enzyme gene is associated with coronary heart disease in IDDM patients with diabetic nephropathy. *Diabetologia* 1995;38:798-803.
- 13 -Warnick GR. Estimating low-density lipoprotein cholesterol by the Friedwal equation is adequate for classifying patients based on nationally recommended cutpoints. *Clin Chem* 1990;36:15-19
- 14 - Rigat B PCR detection of the insertion/deletion polymorphism of the human angiotensin I converting enzyme. *Nucleic Acids Res* 1992;20:1433
- 15 - American Society of Hypertension Recommendations for routine blood pressure measurement by indirect cuff sphygmomanometry. *Am J Hypertens.* 1992;5:207-209
- 16 -Recommendations regarding quantitation in M-mode echocardiography. *Circulation* 1978, 58; 1072.
- 17.-Devereux RB, Reichek N Echocardiographic determination of left ventricular mass in man: anatomic validation of the method. *Circulation* 1977;55:613-618.
- 18 -London GM, Yaginuma T Wave reflections Clinical and therapeutic aspects En Safar ME, O'Rourke MF (eds) *The arterial system in hypertension.* Dordrecht, Kluwer Academic Publishers 1993 221-237.
- 19.- Asmar R, Benetos A, Et al Assessment of arterial distensibility by automatic pulse wave velocity measurement. *Hypertension* 1995;26:485-490
- 20.- Schunkert H, MD. Association between a deletion polymorphism of the angiotensin-converting-enzyme gene and left ventricular hypertrophy. *N Engl J Med* 1994;330:1634-8.
- 21.- Laragh JH, Letcher RL, Pickering TG. Renin profiling for diagnosis and treatment of hypertension. *JAMA* 1979; 241: 151-156
- 22 - Bruner HN, Laragh JH Essential hypertension, renin and aldosterone heart attack and stroke. *N Engl J M* 1972; 286: 441-449
- 23 - Williams GH, Hollenberg NK. Non-modulating hypertension. a subset of sodium-sensitive hypertension. *Hypertension* 1991; 17 (supl I): 181-5
- 24.-Williams GH, Hollenberg NK. Non-modulating hypertension A subset of sodium-sensitive hypertension. *Hypertension* 1991;17(supl I):181-5.
- 25 - Kiat T, Et al. Cardiac genes and gene database, for cardiovascular disease genetic. *Current Hypertension rep.* 1999, 1:51-58.
- 26.- Nakai K, Itoh C, Miura Y, Hotta K, Musha T, et al. 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; 90: 2199-202.
- 27.- Jeunemaitre X, Lifton RP, Hunt SC, et al. Absence of Linkage between the angiotensin converting enzyme locus and human essential hypertension. *Nat Genet* 1992; 1:72-5.
- 28.- Nakano Y, Oshima T, Hiraga H, et al. Hideo Matsuura,. DD genotype of the angiotensin I-converting enzyme gene is risk factor for early onset of essential hypertension in Japanese patients. *J Lab Clin Med* 1998; 131: 502-6.
- 29.- Gharavi AG, Et al Deletion polymorphism of the angiotensin-converting enzyme gene is independently associated with left ventricular mass and geometric remodeling in systemic hypertension. *Am J Cardiol* 1996; 77: 1315-9.
- 30.- Nilesh J. Samani, MD, FRCP; John R. Thompson, PhD, et al. A meta-analysis of the association of the deletion allele of the angiotensin-converting enzyme gene with myocardial infarction. *Circulation*, 1996 94:708-712.

TESIS CON
FALLA DE ORIGEN

ESTA TESIS NO SALE
DE LA BIBLIOTECA