

# POLIMORFISMO M235T DEL ANGIOTENSINÓGENO, POLIMORFISMO I/D DEL GEN DE LA ECA Y LA ACTIVIDAD DE LA ENZIMA EN MUJERES GESTANTES

ANGIOTENSINOGEN M235T POLYMORPHISM, GEN ACE (I/D)  
POLYMORPHISM AND THE ACE ACTIVITY IN PREGNANCY

Johanny, Aguillón O<sup>1</sup>; Hernán, Valencia<sup>2</sup>; Nelsy, Loango Ch<sup>3</sup>; Mélida del Pilar Zárate<sup>4</sup>; Patricia, Landázuri<sup>5</sup>.

<sup>1</sup> Programa de Licenciatura en Biología, Universidad del Quindío, Armenia, Colombia. jaguillon@uni  
quindio.edu.co

<sup>2</sup> Programa de Licenciatura en Biología, Universidad del Quindío, Armenia, Colombia. J\_biokolo@  
yahoo.com

<sup>3</sup> Programa de Biología, Universidad del Quindío, Armenia, Colombia. nelocha@hotmail.com

<sup>4</sup> Programa de Medicina, Universidad del Quindío, Armenia, Colombia. melidazarate@uniquindio.edu.co

<sup>5</sup> Programa de Medicina, Universidad del Quindío, Armenia, Colombia. plandazuri@uniquindio.edu.co

Recibido: Agosto 31 de 2010

Aceptado: Marzo 9 de 2011

\*Correspondencia del autor . Universidad del Quindío-Programa Licenciatura en Biología y Educación  
Ambiental Calle 12N carrera 15. Johanny Aguillon Osma Armenia Quindio. Colombia. A.A. 460. Fax  
7460158. Email: jaguillon@uniquindio.edu.co

## RESUMEN

La enzima convertidora de angiotensina (ECA) participa en la vía del sistema renina – angiotensina, catalizando el paso de la Angiotensina I a Angiotensina II, sustancia con respuesta vasoconstrictora. El gen de esta enzima presenta un polimorfismo de inserción /delección (I/D) que consiste en la presencia o ausencia de un fragmento de 287 pb en el intrón 16; así mismo, el angiotensinógeno que es una proteína hepática y punto de inicio de Sistema Renina-Angiotensina (SRA), presenta el polimorfismo M235T, consistente en el cambio de una timina por una citosina en la región 235 del gen. El objetivo fue determinar la relación entre los genotipos de los polimorfismos I/D, el M235T y la actividad de la ECA con la presión arterial en gestantes. Este estudio se realizó con 53 gestantes del Centro de Salud La Milagrosa de Armenia; de quienes se obtuvieron muestras en los tres trimestres del embarazo. La determinación del polimorfismo I/D y M235T se realizó mediante PCR simple y PCR anidada, respectivamente; para medir la actividad de la ECA se utilizó Furilacriloil-L-fenilalanil-glicil-glicina como sustrato en un ensayo espectrofotométrico. Los niveles de actividad de la ECA fueron 76,2U/L, 77,4U/L y 84,3U/L para los tres trimestres respectivamente; las frecuencias genotípicas fueron; para II de 26,4%, ID de 52,8% y DD de 20,8%; y 5,7% para MM, 37,7% para TM y 56,6% para TT; en los polimorfismos I/D y M235T, respectivamente. Se encontró que la actividad enzimática se relaciona con el polimorfismo ID, siendo elevada para el genotipo DD y baja para II ( $p= 0,006$ ). En conclusión, no se encontraron relaciones estadísticamente significativas entre la presión arterial con la actividad de la ECA ni con los polimorfismos estudiados.

**Palabras claves:** Enzima convertidora de angiotensina (ECA), polimorfismo I/D, polimorfismo M235T, presión arterial.

**ABSTRACT**

Angiotensin I-converting enzyme (ACE) is involved in the renin-angiotensin system (RAS) in which angiotensin I is converted to angiotensin II, substance that generates a vasoconstrictor response. The gene of the enzyme has an Insertion/Deletion (I/D) polymorphism which consists of the presence (I) or absence (D) of a fragment of 287 bp located in intron 16. Likewise, angiotensinogen gene is a liver protein and the starting point in the RAS that has the M235T polymorphism, which consists of the change of a thymine for a cytosine in the region 235. Both of these polymorphisms and the ACE activity have been linked to cardiovascular disease development. This study was carried out on 53 pregnant women attending to La Milagrosa Health Center in Armenia, from whom samples were obtained in all three trimesters of pregnancy. The determination of the ACE I/D and M235T polymorphisms were done by polymerase chain reaction (PCR), and nested-PCR respectively. To measure ACE activity, FAPGG was used as substrate through a spectrophotometric assay. ACE activity levels were 76.2 U/L, 77.4 U/L and 84.3 U/L for the three trimesters respectively, while the genotype frequencies were: for I/D polymorphism of 26.4% for II, 52.8% for ID and 20.8% for DD ; while for M235T of 5.7% for MM, 37.7% for TM, and 56,6% TT. It was found that the enzymatic activity is associated with I/D polymorphisms, being higher in DD genotype carriers and low for II carriers. There were no statistically significant relationships between blood pressure with ACE activity and the polymorphisms studied.

**Keywords:** angiotensin-converting enzyme (ACE), ACE I/D polymorphism, M235T polymorphism, blood pressure, FAPGG.

**INTRODUCCIÓN**

El sistema renina angiotensina (SRA) consiste en una cascada de interacciones entre enzimas y sustratos que culminan con la producción de angiotensina II (Ang II); este sistema, es responsable del control de la presión sanguínea, los líquidos y el balance electrolítico a través de efectos coordinados sobre órganos como el corazón, las arterias, los riñones, entre otros.

El SRA se inicia con el angiotensinógeno (ANG) que es una glucoproteína de 452 aminoácidos cuya síntesis y secreción está regulada en el hígado por un complejo mecanismo fisiológico con mediadores en los cuales intervienen glucocorticoides, estrógenos, hormonas tiroideas y algunas variaciones genéticas, por ejemplo el polimorfismo M235T que consiste en el cambio de la Timina del codón ATG que codifican para la metionina por una Citosina originando el codón ACG que genera una treonina, en la posición 235 del exón 2 del gen que codifica para dicha proteína. Este gen se encuentra en el cromosoma 2q42(1) y se especula que la mutación puede ser la causa del desequilibrio en la regulación de la presión arterial.

Otro componente del sistema, es la enzima convertidora de angiotensina (ECA) que cataliza el paso de la angio-

tensina I (Ang I) a angiotensina II (Ang II); esta Ang II es una sustancia con características vasoconstrictoras. Además, la misma enzima, es la encargada de inhibir la actividad de la bradiquinina, que cumple funciones de vasodilatación. Ambas sustancias participan en la regulación del tono vascular y en la función cardíaca. En 1990, Rigat y colaboradores<sup>(2)</sup> describieron un polimorfismo en el gen de la ECA que consistía en la presencia (inserción, I) o ausencia (delección, D) de un fragmento de 287 pares de bases en el intrón 16 del gen, que se localiza en el cromosoma 17q23; este polimorfismo ha sido implicado en la patogénesis de la hipertensión esencial con la particularidad que la mutación explicaba un 47% de la variabilidad fenotípica de ECA plasmática; concretamente, se encontró que el alelo D se asociaba a niveles plasmáticos de ECA aumentados (2).

Velloso y colaboradores en el 2007(3), midieron la actividad de la ECA en mujeres embarazadas normotensas y con hipertensión encontrando que los niveles de ECA eran mayores en las gestantes hipertensas que en gestantes normotensas ( $p = 0.0002$ ) y que la presión arterial presentaba una relación directamente proporcional a la actividad de la enzima; concluyeron que los disturbios en la regulación de la actividad de la ECA pueden ser factores responsables en el desarrollo de hipertensión. Agachan y colaboradores (4), reportan que para una po-

blación de Turquía, tanto el genotipo DD como el TT de los polimorfismos I/D y AGT, respectivamente, son estadísticamente significativos mayores, en gestantes hipertensas. Mientras que en un estudio realizado en Corea por Hyuanh Choi y colaboradores (5), reportaron una relación estadísticamente significativa entre el genotipo DD y el desarrollo de preeclampsia, pero no se presentó relación alguna con el polimorfismo AGT.

En el presente estudio se pretendió determinar la asociación entre la actividad de la ECA, y los polimorfismos ID y AGT con la presión arterial en una población de mujeres gestantes de Armenia Quindío.

## MATERIALES Y METODOS

Se realizó un estudio de tipo descriptivo con muestra condicionada, de mujeres en embarazo con tiempo de gestación al inicio del estudio, inferior a 16 semanas, que acudieron a control prenatal del Centro de Salud “La Milagrosa” de la ciudad de Armenia, entre los meses de marzo a Diciembre de 2004; las cuales firmaron el consentimiento informado de aceptación de participación voluntaria en el estudio. Se excluyeron gestantes que presentaran enfermedad renal, sarcoidosis, diabetes mellitus diagnosticada, enfermedad tiroidea diagnosticada o con hipertensión previa. La hipertensión fue definida de acuerdo a la Guía para el mantenimiento de la hipertensión, del 2007 (6), como: la presión sistólica de 140 mmHg o mayor, presión diastólica de 90 mmHg o mayor.

Se realizó un muestreo por cada trimestre de embarazo (no se estableció una semana en particular para la toma de la muestra). A cada paciente se le midió la presión arterial y se le tomó una muestra de sangre, por venopunción en un tubo vacutainer (5 ml) sin anticoagulante para la obtención del suero en el cual se determinó los niveles de la enzima y otro tubo vacutainer (5 ml) con EDTA para la obtención del ADN.

La actividad de la ECA fue determinada en suero, usando el método de Simonetta Ronca – Testoni<sup>(7)</sup> modificado por nuestro laboratorio; metodología que se basa 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), por un periodo de reacción de 20 minutos a 37°C y una lectura por espectrofotometría a una longitud de onda de 345nm.

La extracción de ADN se realizó utilizando el kit Wizard Genomic DNA Purification en sangre total siguiendo las instrucciones del fabricante. El polimorfismo I/D del gen de la ECA fue determinado utilizando la metodología de Rigat *et al* (2), por medio de la técnica de PCR y el polimorfismo M235T del gen del angiotensinogeno fue determinado según la metodología de Morise *et al* (8), por medio de una PCR anidada. Los productos amplificados de ambos polimorfismos fueron visualizados por electroforesis en gel de Agarosa al 2% y teñidos con bromuro de etidio al 0,025%.

La información de las pacientes y los resultados de las pruebas de laboratorio realizados fueron almacenadas en una base de datos Excel 7.0. Los valores para las variables se expresaron como la Media aritmética  $\pm$  desviación estándar (DS). Las características clínicas de las gestantes fueron analizadas de acuerdo a pruebas de un Modelo Lineal de mediciones repetidas y a correlación de varianza ANOVA, utilizando el programa SPSS v.18; Se estableció el grado de significancia cuando  $p < 0.05$ . Además, se realizó una prueba de equilibrio de poblaciones de Hardy – Weinberg.

## RESULTADOS

Se trabajó con una muestra de 53 mujeres gestantes que participaron durante los tres trimestres del embarazo. Los parámetros clínicos y bioquímicos de la población durante los tres muestreos se muestran en la Tabla 1. Se encontró que la presión arterial sistólica, la presión arterial diastólica y los niveles de la ECA aumentan con respecto al tiempo de gestación, pero sin diferencias significativas.

De las gestantes que participaron en el estudio, el 21% eran menores de 18 años de edad y solo el 9,4% de esta población superaba los 35 años de edad. La actividad de la ECA mostró una disminución a medida que aumentaba la edad; pese a esto, la relación no es significativa ( $p = 0,0521$ ). En cuanto a la presión arterial no se encontraron relaciones estadísticas significativas con la edad.

**Tabla 1.** Variables de la población de estudio durante el embarazo.

POBLACIÓN TOTAL ( n = 53)				
Variable	Primer Trimestre	Segundo Trimestre	Tercer Trimestre	p
Edad (años)	22,5 ± 6,4			
Presión Sistólica (mmHg)	100,9 ± 11	102,6 ± 10	103,3 ± 12	0,315
Presión Diastólica (mmHg)	62,8 ± 9	63,5 ± 6	65,5 ± 9	0,195
Niveles de ECA (U/L)	76,2 ± 36	77,4 ± 35	84,3 ± 30	0,259

Para el polimorfismo Inserción/Delección, en la población de estudio se encontraron frecuencias genotípicas de 20,8% para el genotipo DD, 52,8% individuos para el ID y 26,4% para genotipo II (Tabla 2.). Al realizar la prueba de Chi cuadrado, donde  $X^2 = 0,509$ ; se pudo

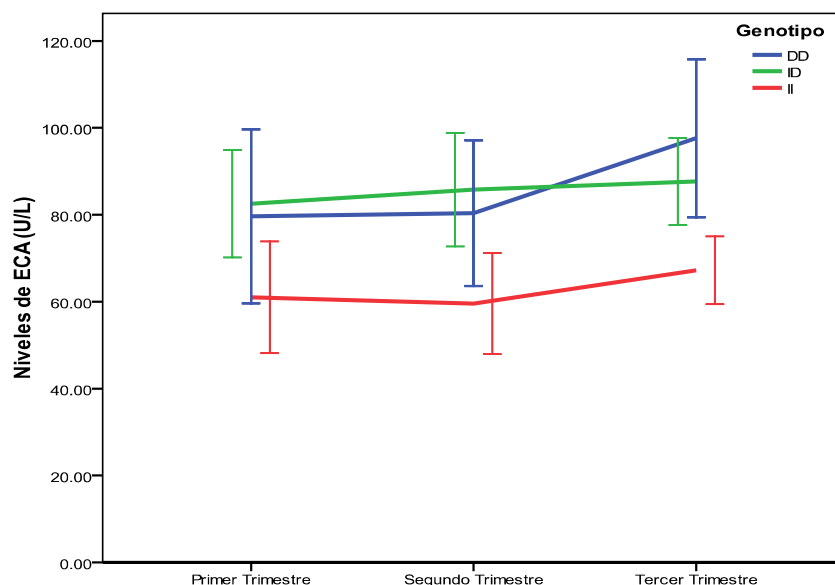
determinar que la población estudiada se encontraba en equilibrio poblacional, para este polimorfismo, según la Ley de Hardy-Weinberg, ya que su valor nos enmarca la población en el rango de aceptación (Tabla 2.).

**Tabla 2.** Distribución alélica y genotípica del polimorfismo I/D para la población.

Distribución Genética		
Alelos ECA	Nº de Alelos	Frecuencia alélica
I	56	52,8%
D	50	47,20%
Genotipos ECA	Nº de Individuos	Frecuencia Genotípica
II	14	26,40%
ID	28	52,80%
DD	11	20,80%

Adicional a esto se observó que la actividad de la enzima se encuentra estrechamente relacionada con los genotipos del polimorfismo I/D, con un valor de significancia de  $p = 0,006$ , encontrando valores promedio de actividad para los genotipos DD, ID y II, de  $86,0 \pm 22,5$  U/L;  $84,7 \pm 25$  U/L y  $62,6 \pm 15$  U/L, respectivamente, correspondientes al promedio del periodo total del embarazo (Figura 1.). Sin embargo, al analizar la actividad de la enzima en cada trimestre evaluado, se encontró que para el primer y segundo trimestre la relación entre el genotipo y la actividad de la ECA no presentaban un valor significativo, mostrando que la media de los niveles de la ECA en el genotipo ID fueron superiores a los de los genotipos II y DD; pero para el tercer trimestre esta relación fue significativa con un valor de  $p = 0,027$ , siendo mayor la actividad de la ECA en los genotipos ID y DD, comparada con la observada en el genotipo II (Figura 1.). En el último trimestre la actividad de la ECA aumento en los genotipos II y DD; siendo este aumento del 12,4% para el genotipo II y 22% para el genotipo DD; mientras que el genotipo ID disminuyó en un 1% en este periodo de tiempo (Figura 1.).

El polimorfismo I/D del gen de la ECA no mostró relaciones significativas con la presión arterial sistólica ni diastólica; los valores de presión arterial fueron generalmente homogéneos. No obstante, los valores más altos para la presión sistólica se presentaron en el genotipo DD con 105,3mmHg (IC 95%, 99,7mmHg – 110,8mmHg) y los más bajos en el genotipo ID con 101.1mmHg (IC 95%, 99,0mmHg – 103,2mmHg) durante todo el tiempo de gestación. El comportamiento que presentó esta variable con respecto al tiempo de gestación mostró una relación directa en la cual a medida que transcurría el embarazo aumentaba la presión, pero estas diferencias no fueron estadísticamente significativas. Caso similar ocurrió con la presión arterial diastólica, en la cual los valores más altos se dieron en el genotipo DD con 65,5mmHg (IC 95%, 60,6mmHg – 70,5mmHg) y los valores más bajos en el genotipo ID con 63,5mmHg (IC 95%, 61,6mmHg – 65,3mmHg). También su comportamiento con respecto al tiempo fue directamente proporcional pero estos cambios no establecen relaciones estadísticamente significativas.



**Figura 1.** Relación del Polimorfismo I/D con los niveles de ECA en el tiempo.

Por otra parte, para el polimorfismo M235T del gen del angiotensinógeno, el genotipo TT fue el más frecuente con un 56,6%, seguido del genotipo TM con 37,7%. En cuanto a distribución alélica del polimorfismo M235T, el alelo T se presentó con una frecuencia de 75,5%, (Ta-

bla 3.). Dicho polimorfismo no se encuentra en equilibrio poblacional, ya que el resultado de la prueba  $X^2 = 30.7$ , supera ampliamente el rango de aceptación para esta prueba.

**Tabla 3.** Distribución alélica y genotípica del polimorfismo AGT para la población.

Distribución Genética		
Alelos AGT	Nº de Alelos	Frecuencia alélica
T	80	75,5%
M	26	24,5%
Genotipos AGT	Nº de Individuos	Frecuencia Genotípica
MM	3	5,7 %
TM	20	37,7 %
TT	30	56,6 %

Los valores de presión arterial con relación al polimorfismo del angiotensinogeno no fueron muy variables durante todo el periodo evaluado; observándose los mayores valores de presión arterial sistólica en el genotipo TT con 102,7mmHg (IC 95%, 99,9mmHg – 105,5mmHg) y de presión arterial diastólica en el genotipo TM con 64,5mmHg (IC 95%, 61,8mmHg – 66,9mmHg), sin ser estadísticamente significativos. Al realizar el análisis de estas variables en cada semestre evaluado, tampoco se

evidenciaron diferencias significativas.

Finalmente la actividad de la ECA no presentó relaciones estadísticas con la presión arterial (sistólica y diastólica), pero sí con respecto al tiempo de gestación con un valor  $p = 0.021$ , siendo una relación directamente proporcional, es decir, a medida que aumenta el tiempo de gestación aumenta la actividad de la ECA, (Figura 2.)

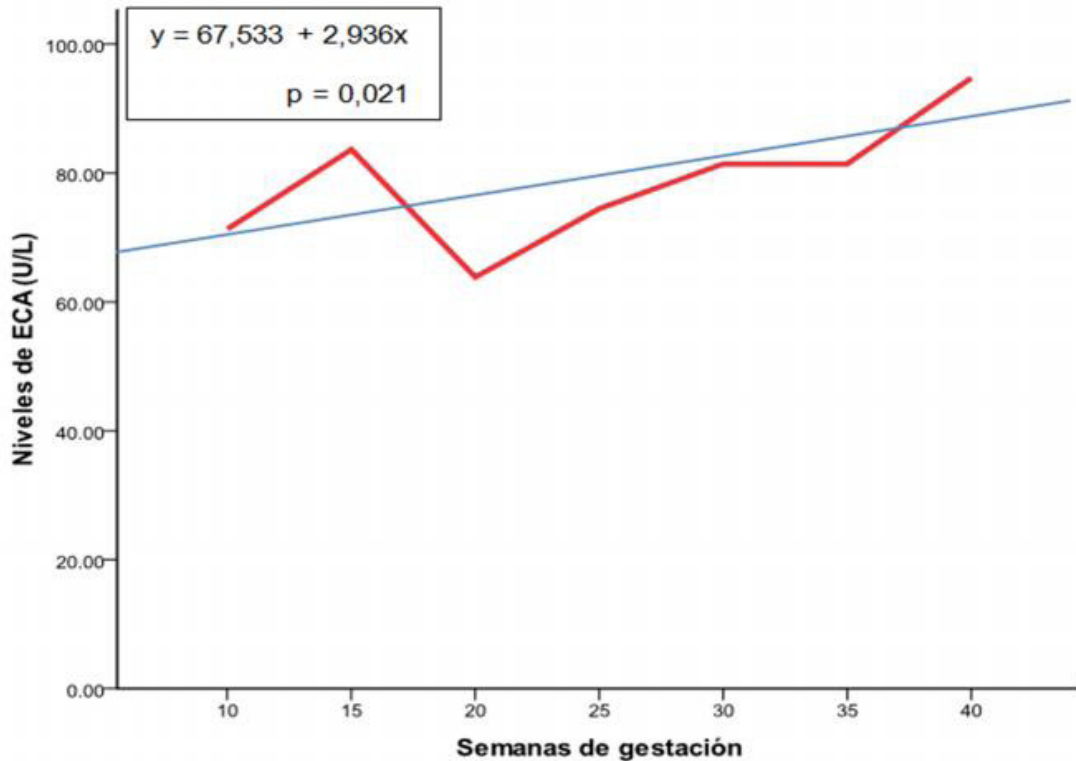


Figura 2. Relación del tiempo de gestación con la actividad de la ECA.

## DISCUSION

La investigación en las enfermedades cardiovasculares ha tomado auge en las últimas décadas debido a la gran importancia en cuanto a salud pública que estas enfermedades representan, por sus considerables tasas de morbilidad y mortalidad que generan. El sistema Renina -angiotensina es, un buen punto de partida para el estudio, tanto a nivel genético como bioquímico de las causas y conocimientos en general de estos desordenes; lo cual nos orientaría sobre posibles diagnósticos o estrategias de prevención que amortigüen o permitan reducir de alguna manera el impacto que estas enfermedades producen en la población.

En este trabajo se investigó la actividad de ECA, el polimorfismo inserción/ deleción del gen de la misma y el polimorfismo del angiotensinogeno, con relación a la presión arterial en mujeres gestantes, en busca de mecanismos que expliquen el aumento de la presión arterial que llevan a la enfermedad hipertensiva en el embarazo.

En un estudio realizado en Brasil con mujeres gestantes (3), en rangos de edades similares a los de la población

evaluada en el presente estudio, la actividad de la ECA osciló entre 25 y 55 U/L; si se comparan estos valores con los obtenidos en nuestro estudio, son inferiores a el valor promedio de la población (79.4 U/L). Sin embargo, se debe tener en cuenta varios aspectos que pueden contrastar con estos resultados, como lo son: 1). los niveles plasmáticos de ECA tienen una variabilidad intraindividual que contrasta con una interindividual elevada, indicando que el valor de referencia debe tener un rango con amplia variabilidad. 2). se ha demostrado que la actividad de la ECA presenta una concordancia intrafamiliar importante y que están determinada genéticamente. 3). El ensayo que se realizó para determinar la actividad de la enzima difiere al utilizado en los estudios de referencia, en los cuales se trabaja con una metodología basada en un ensayo en el cual se utiliza Hipuryl-histidina – leucina como sustrato, mientras que en este estudio es un ensayo se utilizó FAPGG y 4). Nuestra población presenta diferencias sustanciales con la población de referencia dentro de las cuales se destaca aspectos como la dieta y la actividad física. Por el contrario, los resultados obtenidos son similares a los descritos por Biller y colaboradores en el 2006 (9), en una población alemana



de hombres y mujeres sanos, con edades entre 30 y 47 años; encontraron una actividad de la ECA entre 8 U/L y 89 U/L, utilizando una metodología similar a la nuestra.

En relación con la presión arterial y la actividad de la enzima; los resultados obtenidos muestran que tanto la actividad de la ECA como la presión arterial tienden a aumentar a medida que avanza el desarrollo del embarazo; sin embargo, tales aumentos no son estadísticamente significativos para la presión arterial, al menos para este tamaño de muestra. Es muy probable que el aumento de la ECA y de la presión para el primer, segundo y tercer trimestre se deba al efecto de la gestación, lo que sugiere que el desarrollo del embarazo efectivamente genera un efecto sobre la actividad de la ECA y esta sobre la presión. De aquí parte la importancia de realizar un estudio con mujeres no gestantes como control, para confirmar o replantear estas afirmaciones.

Con respecto a esto; en un estudio realizado por Gurdol y colaboradores (10), describieron que el embarazo como tal no tiene ninguna influencia sobre la actividad de la enzima. Contrario a esto, Langer y colaboradores (11), realizaron un estudio en el cual encontraron que el único elemento del sistema renina Angiotensina que aumenta durante el embarazo es la ECA.

En los estudios sobre actividad de la enzima en los cuales se relacionan variables tales como la edad y el sexo (9,12,); han encontrado que existe una relación inversamente proporcional entre los niveles de la enzima y la edad de los sujetos de estudio; donde en la infancia y la adolescencia se encontraron valores relativamente altos que van disminuyendo a medida que el sujeto se acerca a su adultez. En nuestros resultados, a pesar que se trabajó con gestantes menores de edad (21%) y adultas, no se encontró ninguna relación estadísticamente significativa entre estas variables. Es importante destacar que, aunque la estadística no arrojó cambios significativos de la actividad de la ECA para los tres intervalos de edad en los cuales se distribuyó la población, sí se nota un cambio considerable entre la actividad de las gestantes menores de 25 años y las gestantes mayores de este rango de edad, en quienes se representa una disminución de un 19% de la actividad de la enzima.

Con relación al desarrollo del embarazo tanto teóricamente (13,14,15) como en los resultados obtenidos, la presión arterial registra un aumento normal durante el embarazo, generalmente dicho aumento es muy leve y

por tanto no es significativo, se produce después de la semana 12 de gestación y se mantiene durante todo el embarazo. Tal aumento es debido al aumento del volumen de líquidos y electrolitos propios del embarazo.

En los estudios en donde se relaciona la presión arterial con la actividad de la enzima (16) se ha determinado que dichas variables presentan una relación estadística directamente proporcional, lo que se debe a que la actividad de la enzima, es catalizar el paso de angiotensina I a angiotensina II, producto que es captado por los receptores de las células endoteliales de los vasos sanguíneos para generar una respuesta de vaso-constricción, aumentando de esta forma la resistencia al paso de la sangre. No obstante, en nuestros resultados no se obtuvieron relaciones estadísticamente significativas entre la actividad de la ECA y la presión arterial; ya que el comportamiento general de la presión arterial tanto sistólica como diastólica fue estable con relación a la actividad de la enzima, sugiriendo una independencia de las variables; lo que podría explicarse con respecto al sexo, como fue reportado por Landázuri y colaboradores (17), quienes demuestran que la actividad de la enzima influye directamente sobre la presión arterial, pero que dicha influencia está determinada más en el género masculino que en el femenino.

La distribución genotípica del polimorfismo I/D en la población estudiada se asemeja con los resultados obtenidos para poblaciones blancas más que para otras poblaciones. Caso contrario, ocurrió con el polimorfismo M235T en el cual la distribución genética según la prueba chi cuadrado no se encuentra en equilibrio y que dicha población se asemeja a la reportada en los resultados de varios estudios (5,18,19) en los cuales se estudiaron poblaciones japoneses y africanas. Estas discrepancias entre las semejanzas con una y otra población de acuerdo al polimorfismo puede ser debida a que nuestra población, al ser mestiza presenta caracteres heredados de varios grupos étnicos y por esta razón se explicarían en parte las diferencias mencionadas. En este estudio, se encontró que el polimorfismo I/D tiene una alta relación con la actividad de la ECA, resultados similares fueron reportados en otros estudios (2,4,10) en los cuales se describen niveles de actividad de la ECA, altos para el genotipo DD y niveles intermedios y bajos para el genotipo ID e II respectivamente; esto indica que la delección de este fragmento de ADN va a generar una sobre-expresión de la enzima ECA, por tanto un aumento en la hidrólisis del sustrato, que sugiere como consecuencia, el aumento de la presión arterial.

En esta investigación, los resultados obtenidos no presentan una relación estadísticamente significativa entre el polimorfismo I/D y la presión arterial en el embarazo; sin embargo, se observa una situación en particular; los valores más altos en la presión arterial sistólica como diastólica se presentaron en el genotipo DD; por tal motivo para esta población es muy probable enunciar que el polimorfismo I/D, influencia la presión arterial; sin olvidar que esta variable fluctúa muy poco y para poder hacer este tipo de aseveraciones se debe contar con un tamaño poblacional amplio. Así mismo, para explicar esta situación o para establecer este tipo de relación no se debe despreciar aspectos ambientales entre los que se destacan la dieta, el índice de masa corporal, diabetes, consumo de alcohol y cigarrillo, entre otros.

En cuanto a la influencia que ejerce el polimorfismo M235T sobre la presión arterial a pesar de que nuestros resultados no arrojaron valores estadísticamente significativos se evidenció que la presencia del alelo T conlleva a la presentación de valores ligeramente elevados comparados con los obtenidos con el genotipo MM. Este comportamiento se ha evidenciado en estudios como el de Zhonghua y colaboradores (18) en el cual se establecen relación directa entre dichas variables.

Por otra parte, se han encontrado varias incongruencias

en cuanto a los resultados dependiendo del grupo racial al cual pertenezca la población de estudio (4,19,20); ya que se ha demostrado que se presentan diferencias de expresión entre las diferentes etnias. Tal como lo expone Gainer y colaboradores (20), quienes encontraron que la asociación entre el polimorfismo I/D y la hipertensión es positiva para sujetos blancos pero no en sujetos negros, además de lo expuesto por Jenkins y colaboradores (19) en cuanto al polimorfismo M235T donde reportan que la relación entre la mutación y la presión arterial era más notable en poblaciones negras que en blancas.

Se debe tener en cuenta que es muy probable que el polimorfismo I/D del gen de la ECA, como el polimorfismo M235T del gen del angiotensinogeno; al igual que muchos genes pueden expresarse genéticamente de una forma y bioquímicamente de otra dependiendo de las presiones epigenéticas o medio ambiente. Además, por lo general la expresión de los genes esta asociada a la expresión de otros y no se pueden interpretar aislados.

En conclusión, la actividad de la ECA se encuentra influenciada por el polimorfismo I/D, siendo el genotipo DD el cual expresa mayor actividad. Además, la presión arterial no presentó relación ni con la actividad de la ECA ni con ninguno de los polimorfismos estudiados.



## BIBLIOGRAFIA

1. Jeunemaitre X, Soubrier F, Kotelevtsev Y, Lifton R, Williams CS, Charrou A, Hunt SC, Hopkins PN, Williams RR, Lalouel JM, Corvol P. Molecular basis of human hypertension: role of angiotensinogen. *Cell*. 1992; 71: 169–180.
2. Rigat B, Hubert C, Alhenc-Gelas F, et al. An insertion/deletion polymorphism in the angiotensin I-converting enzyme gene accounting for half the variance of serum enzyme levels. *J Clin Invest*. 1990. 86:1343–46.
3. Velloso E, Viera R, Cabral A, Kalapothakis E, and Santos R. Reduced plasma levels of angiotensin (1-7) y renin activity in preeclamptic patients are associated with the angiotensin I-converting enzyme deletion/deletion genotype. *Brazilian Journal of Medical and Biological Research*, 2007. 40: 583 – 590.
4. Agachan B, Isbir T, Yilmaz H and Akoğ E. Angiotensin converting enzyme I/D, angiotensinógeno T174M-M235T and angiotensin II type I receptor A1166C gene polymorphisms in Turkish hypertensive patients. *Experimental and Molecular Medicine*, 2003. Vol. 35, No. 6, 545-549.
5. Hyunah C, Kang J, Hong S, Seung S, Chang, Hyunho S, Jeong B. Association of angiotensin converting enzyme and angiotensinogen gene polymorphisms with preeclampsia. *J Korean Med Sci* 2004; 19:253-7.
6. 2007. European Society of Hypertension and of the European Society of Cardiology guidelines for the management of arterial hypertension. Guidelines Committee. *Journal of Hypertension*, 2007. 25: 1105 – 1187.
7. Ronca Testoni S. 1983. Direct spectrophotometric assay for angiotensin converting enzyme in serum. *Clin. Chem*. 1983; 29: 1093 – 1096.
8. Morise T, Takeuchi Y, Takeda R, Rapid detection and prevalence of the variants of the angiotensinogen gene in patients with essential hypertension. *J Intern. Med*. 1995; 237: 175-80
9. Biller H, Zissel G, Ruprecht B, Nauck M, Busse A and Muller J. Genotype-corrected reference values for serum angiotensin-converting enzyme. *European Respiratory Journal*. 2006; 28: 1085 – 1090.
10. Gurdol F, Isbilen E, Yilmaz H, Isbir T, Dirican A. The association between preeclampsia and angiotensin converting enzyme insertion/deletion polymorphism. *Clin Chim Acta*. 2004; 34(4): 127-31.
11. Langer B, Grima M, Coquard C, Bader A, Schlacder G. Plasma active renin, angiotensina I, and angiotensina II during pregnancy and in preeclampsia. *Obstetrics and Gynecology*. 1998; 91(2): 196-202.
12. Gomez Ponce R, Martínez R, Coviello A, De Vito E. Prorenin concentration in the hypertensive disorders in pregnancy. *Hypertens Pregnancy*; 2001. 20:157-168.
13. Carstens M, Gómez R y Becker J. Síndrome hipertensivo del embarazo. *Boletín Perinatal*. 2001: 27 -50.
14. Lledo Agustin. La hipertensión arterial en el embarazo: conceptos actuales del síndrome hipertensivo gestacional. *Revista de la sociedad paraguaya de cardiología*. 2005; 3: 114 – 132.
15. Iñigo C, Torres L, Vargas A, Vásquez J y Espinosa M. Hipertensión arterial crónica en 110 mujeres embarazadas. *Ginecol Obstet Mex*. 2008; 4: 202 -210.
16. Zhu X, Bouzekri N, Southam L, Cooper R, Adeyemo A, Mckenzie C, Luke A, Chen G, Elston R and Ward R. Linkage and association analysis of angiotensin I-converting enzyme (ACE) gene polymorphisms with ACE concentration and blood pressure. *Am. J. Hum. Genet*. 2001; 68: 1139 – 1148.
17. Landázuri P, Granobles C and Loango N. Gender differences in serum angiotensin-converting enzyme activity and blood pressure in children: an observational study. *Arq Bras Cardiol* 2008; 91(6): 352 – 357.

18. Chen P, Jiang YF, Cheng K. Meta-analysis on the association of AGT M235T polymorphism and essential hypertension in Chinese population. *Zhonghua Liu Xing Bing Xue Za.* 2003; 24(8):711-4.
19. Jenkins L, Powers R, Cooper M, Gallaher M, Markovic N, Ferrell N, Ness R and Roberts J. Pre-eclampsia risk and angiotensinogen polymorphisms M235T and M217T in African American and Caucasian women. NHI public access. *Reprod Sci.* 2008; 15(7): 696 – 701.
20. Harrap S, Tzourio C, Cambien F, Poirier O, Raoux S, Chalmers J, Chapman N, Colman S, Leguennec S, McMahon S, Neal B, Ohkubo T and Woodward M. The ACE gene I/D polymorphism is not associated with the blood pressure and cardiovascular benefits of ACE inhibition. *Hypertension* 2003; 42: 297 – 303.
21. Gainer J, Stein M, Neal T, Vaughan D and Brown N. Interactive effect of ethnicity and ACE insertion/deletion polymorphism on vascular reactivity. *Hypertension* 2001; 37: 46 -51.