

ACTIVIDAD ADE LA ENZIMA CONVERTIDORA DE ANGIOTENSINA, PRESION SANGUINEA y LÍPIDOS PLASMATICOS EN ESCOLARES DE 8 – 18 AÑOS DEL DEPARTAMENTO DEL QUINDIO

CLAUDIA VIVIANA GRANOBLES VELANDIA

**UNIVERSIDAD DEL QUINDIO
FACULTAD DE EDUCACIÓN
LICENCIATURA EN BIOLOGIA Y EDUCACIÓN AMBIENTAL
FACULTAD DE CIENCIAS DE LA SALUD
GRUPO DE INVESTIGACION EN ENFERMEDADES CARDIOVASCULARES Y
METABOLICAS (GECAVYME)
ARMENIA QUINDIO
2007**

ACTIVIDAD DE LA ENZIMA CONVERTIDORA DE ANGIOTENSINA, PRESION SANGUINEA y LÍPIDOS PLASMATICOS EN ESCOLARES DE 8 – 18 AÑOS DEL DEPARTAMENTO DEL QUINDIO

CLAUDIA VIVIANA GRANOBLAS VELANDIA

Trabajo de Grado presentado como requisito para optar el titulo de Licenciada en Biología y Educación Ambiental.

DIRECTORA

PATRICIA LANDAZURI MSc. PhD.

**UNIVERSIDAD DEL QUINDIO
FACULTAD DE EDUCACIÓN
LICENCIATURA EN BIOLOGIA Y EDUCACIÓN AMBIENTAL
FACULTAD DE CIENCIAS DE LA SALUD
GRUPO DE INVESTIGACION EN ENFERMEDADES CARDIOVASCULARES Y METABOLICAS (GECAVYME)
ARMENIA QUINDIO
2007**

Nota de aceptación:

Nelsy Loango Chamorro

Héctor Murillo Wills

Gilberto García Zuluaga

Armenia, 2007

AGRADECIMIENTOS

A Dios por permitirme vivir, por ser la fuente de fortaleza en los momentos difíciles que se presentan en mi vida.

A mis padres quienes han dedicado toda su vida en mi crianza y educación, brindándome siempre motivos para salir a delante. Y a mis hermanos Fabián Andrés Granobles y Hernán Darío Granobles por su apoyo incondicional, especialmente a mi madre Maria Solangel Velandia por todo el esfuerzo, el amor y la confianza que ha depositado en mí.

A mi Tío Manuel Maria Velandia por todo el apoyo, la paciencia y dedicación que tuvo conmigo, por haber creído en mí durante todo el proceso de mi formación académica.

A mi Directora Dr. Patricia Landazuri por todo el apoyo, paciencia y dedicación, y por haberme guiado durante este proceso.

A la Magíster Beatriz Restrepo Cortés por su colaboración en el procesamiento de los datos.

A Juanita Tejos Suárez por su conocimiento y dedicación en este trabajo.

Al Grupo de investigación GECAVYME, especialmente a la Magíster Nelsy Loango Chamorro, a la especialista Martha Lucía Gallego Hernández, a la Bacterióloga Laura Cuervo, a la auxiliar del Laboratorio Martha Cecilia Giraldo, a Melida del Pilar Zarate y a mis compañeros Sandra Viviana y David Parra por su apoyo y colaboración para realizar el proyecto.

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

DEDICATORIA

Este trabajo de grado es dedicado a mi madre Maria Solangel Velandia, quien ha sido la persona que me ha brindado su respaldo incondicional y quien me ha enseñado que en la vida hay que luchar por los sueños.

Y a mi tío Manuel Maria Velandia a quien adeudo todo lo que soy, por que sin su apoyo y confianza no hubiese sido posible alcanzar esta meta.

TABLA DE CONTENIDO

| | Pag. |
|---|-------------|
| 1. RESUMEN | |
| 2. INTRODUCCION | 2 |
| 3. OBJETIVOS | 4 |
| 3.1. Objetivo general | 4 |
| 3.2. Objetivos específicos | 4 |
| 4. ANTECEDENTES | 5 |
| 5. MARCO TEÓRICO | 9 |
| 5.1. Sistema renina angiotensina | 9 |
| 5.2. Enzima convertidora de angiotensina (ECA) | 14 |
| 5.3. Hipertensión arterial | 16 |
| 5.3.1. Patogénesis | 16 |
| 5.3.2. Factores ambientales asociados a hipertensión | 18 |
| 5.4. Niveles de colesterol como factor de riesgo | 18 |
| 5.5. Diferencias de género y edad en la presión sanguínea | 19 |
| 5.6. Relación entre actividad de la ECA y los estrógenos en humanos | 22 |
| 5.7. ECA, edad y género | 23 |
| 6. METODOLOGIA | 24 |
| 6.1. Tipo de estudio | 24 |
| 6.2. Tamaño de la muestra | 24 |
| 6.2.1. Procedimiento para la recolección de la muestra | 25 |
| 6.3. Sujetos de estudio | 26 |
| 6.3.1. Criterios de inclusión | 26 |
| 6.3.2. Criterios de exclusión | 27 |
| 6.4. Métodos | 27 |
| 6.4.1. Toma de la muestra | 27 |

| | Pag. |
|--|-------------|
| 6.4.2. Actividad de la ECA en suero | 27 |
| 6.5. Determinación de la presión arterial | 29 |
| 6.6. Determinación del perfil lipídico | 29 |
| 6.7. Análisis de resultados | 29 |
| 7. Resultados | 30 |
| 7.1. Niveles de ECA por género y edad | 32 |
| 7.2. Presión sanguínea y ECA | 33 |
| 7.2.1. Relación entre la presión sistólica y niveles de ECA | 33 |
| 7.2.2. Relación entre la presión diastólica y niveles de ECA | 34 |
| 7.3. Presión sanguínea y edad | 35 |
| 7.3.1. Presión arterial sistólica (PAS) | 35 |
| 7.3.2. Presión arterial diastólica (PAD) | 36 |
| 7.4. Lípidos | 37 |
| 7.4.1. Relación de la ECA, lípidos y género | 39 |
| 8. DISCUSION | 47 |
| 9. CONCLUSIONES | 54 |
| 10. RECOMENDACIONES | 56 |
| BIBLIOGRAFIA | 57 |

LISTA DE FIGURAS

| | Pag. |
|---|-------------|
| Figura 1. Sistema renina – angiotensina | 11 |
| Figura 2. Niveles de la enzima convertidora de angiotensina Por género y rangos de edad. | 32 |
| Figura 3 Relación entre la presión sistólica y niveles de ECA. | 33 |
| Figura 4.Relación entre la presión diastólica y niveles de ECA | 34 |
| Figura 5. Presión arterial sistólica por géneros y rangos de edad. | 35 |
| Figura 6. Presión arterial diastólica por géneros y rangos de edad. | 36 |
| Figura 7. ECA, rangos de edad, colesterol d y en niños. | 39 |
| Figura 8. ECA, rangos de edad y colesterol en niñas. | 40 |
| Figura 9. ECA, rangos de edad y triglicéridos en niños. | 41 |
| Figura 10. ECA, rangos de edad y triglicéridos en niñas. | 42 |
| Figura 11. ECA, rangos de Edad y c- HDL en niños | 43 |
| Figura 12 ECA, rangos de Edad y c- HDL en niñas. | 44 |
| Figura 13. ECA, rangos de edad y c-LDL en niños. | 45 |
| Figura 14.ECA, rangos de Edad y c- LDL en niñas. | 46 |

LISTA DE TABLAS

| | Pag. |
|---|-------------|
| Tabla 1. Factores y sistemas que afectan la regulación de la presión sanguínea. | 17 |
| Tabla 2. Características básicas de la población total de estudio. | 30 |
| Tabla 3. Características básicas de la población por Géneros. | 31 |
| Tabla 4. Factores de riesgo lipídicos en la población total de estudio. | 37 |
| Tabla 5. Factores de riesgo lipídicos por género. | 38 |

LISTA DE ANEXOS

| | Pag. |
|-----------------------------------|-------------|
| Anexo 1. Consentimiento informado | 69 |
| Anexo 2. Encuesta | 70 |

RESUMEN

La enzima convertidora de angiotensina (ECA) es el centro del sistema renina-angiotensina aldosterona (SRAA), la enzima una peptidasa que convierte la angiotensina I a angiotensina II. En mamíferos, se encuentra en la mayoría de los tejidos tales como endotelio, el clivaje enzimático de ellos resulta en la forma circulante en el plasma. El SRAA y la ECA juegan un papel crítico en la regulación de la presión sanguínea y hemodinámica. Y están involucrados en la remodelación del corazón y hemodinámica de los fluidos de los vasos sanguíneos en la aterosclerosis e hipertensión sistémica.

Este estudio se realizó con 501 escolares del departamento del Quindío en edades de 8 – 18 años en los cuales se les determinó la presión arterial, el perfil lipídico y la actividad de la ECA. La actividad de la enzima disminuyó en las mujeres a medida que aumentaba la edad mostrando diferencias significativas entre los grupos de edad $P < 0.05$. En los hombres la ECA se mantuvo constante, mostrando un ligero descenso de los niveles cuando los niños alcanzan la edad de 15 – 18 años. No obstante, la actividad de la ECA en la población total fue mayor en hombres (143,74 U/L) que en mujeres (130,25 U/L).

La PAS presentó diferencias significativas por grupos de edad $P < 0.01$, pero al comparar los géneros se encontró que no hay diferencia significativa entre ellos por grupos de edad. La PAD se comportó igual en hombres y en mujeres, aumenta en la edad de 8 – 14 años con diferencias significativas $P < 0.01$ y se estabiliza entre los 14 – 18 años. Solo se encontró una diferencia significativa entre los grupos de edad de 15 – 18 años para ambos géneros.

El colesterol disminuyó a medida que aumentaba la edad en el grupo de estudio. Los hombres presentaron mayor prevalencia de riesgo alto en las concentraciones de triglicéridos; el grupo de 11 – 14 años es el de mayor riesgo. El c- LDL fue superior en las mujeres que en los hombres con diferencias significativas en el grupo de 15 – 18 años $P < 0.05$.

En conclusión los resultados de este trabajo mostraron que hay diferencias de sexo en los niveles de ECA en niños y adolescentes, presentándose un descenso de esta enzima en las niñas entre los 15 – 18 años así como en los lípidos a esta misma edad en hombres y mujeres. Además de ello, la población estudiada tiene de manera simultánea concentraciones de riesgo de presión arterial, triglicéridos y c-HDL.

Palabras claves: Enzima convertidora de angiotensina (ECA), presión arterial, perfil lipídico.

2. INTRODUCCION

Las enfermedades cardiovasculares en general y la hipertensión en particular, constituyen un problema de salud pública por su alta mortalidad, costos médicos hospitalarios, impactos laborales y por su alto poder incapacitante.

Estas patologías constituyen la primera causa de muerte en la población adulta en el Quindío después de las muertes por violencia (1).

En nuestro país se conoce poco la prevalencia de las enfermedades cardiovasculares y de los factores de riesgo asociados a ella en la niñez y en la adolescencia, edades en la que según la literatura estas se inician o establecen para manifestarse en la vida adulta.(2)

Entre los factores de riesgo de padecer la enfermedad hipertensiva esta en los niveles séricos de enzima convertidora de angiotensina a través de su producto angiotensina II (AII) el cual es un potente vasoconstrictor y por lo tanto hipertensor.

Las causas de la hipertensión son desconocidas en la mayoría de los pacientes, más si estos son niños o adolescentes, aunque se han identificado varios sistemas fisiológicos implicados en la regulación de la presión sanguínea, entre ellos el SRA (3,4), hoy en día se conoce que la concentración de los componentes del SRA en los fluidos biológicos es diferente en cada población.

Por otro lado la mayoría de los medicamentos y tratamientos diseñados para inhibir la ECA y reducir los niveles plasmáticos de la misma, están basados en los niveles encontrados para poblaciones caucásicas adultas, lo cual probablemente no es lo típico en nuestra población; Esto podría llevar un tratamiento inadecuado e ineficaz con pocos resultados y con consecuencias funestas para la salud de los individuos de nuestra población y para los servicios médicos hospitalarios.

Por lo tanto es importante desde el punto de vista médico y epidemiológico establecer nuestros propios referentes en la población general y de la población por edades y sexo, y establecer parámetros en la niñez que permitan hacer efectiva la campaña de promoción y prevención de hipertensión y las ECV que mejoren las expectativas de vida y reduzcan costos de tratamiento en la vida adulta. Con este objetivo se plantea este proyecto en el cual se determinan los niveles en suero de la ECA y su relación con la presión sanguínea, el sexo y la edad.

3. OBJETIVOS

3.1 OBJETIVO GENERAL

Determinar los niveles séricos de la enzima convertidora de angiotensina y su relación con la edad el sexo y la presión sanguínea en escolares y adolescentes del departamento del Quindío.

3.2 OBJETIVOS ESPECIFICOS

- Cuantificar los niveles de la enzima convertidora de angiotensina en suero de escolares.
- Medir la presión sanguínea.
- Establecer la relación de los niveles de la enzima con la edad y el sexo
- Establecer la relación de los niveles de la ECA con la presión sanguínea
- Comunicar los resultados a los escolares y a sus respectivos padres por medio de entrevistas individuales o informes escritos.

4. ANTECEDENTES

La concentración de la enzima convertidora de angiotensina en tejidos de rata fue descrita por Cushman ⁽⁵⁾ utilizando tejidos homogenizados de 25 ratas, mediante un ensayo espectrofotométrico, el cual mostró alta actividad de la ECA en pulmón y en segmentos del tracto digestivo; la actividad fue más alta en testículo y epidídimo, asociado con fluidos tubulares, pero no en células espermáticas. La actividad de la enzima convertidora en el testículo de rata incrementó marcadamente durante la maduración, pero no en ratas hipofisectomizadas.

En 1970 en un estudio prospectivo ⁽⁶⁾ se investigó la actividad de esta enzima en el pulmón del conejo, el resultado mostró que es estable, lo cual comprueba los resultados de otros experimentos, mostrando el pulmón como el sitio principal de conversión en vivo de circulación de angiotensina I a angiotensina II.

En estudios de 6 ratas normotensas y 8 hipertensas ⁽⁷⁾ se encontró que la actividad de la ECA fue significativamente más elevada en las ratas hipertensas que en el grupo de las normotensas. Los resultados son diferentes en un estudio con 33 ratas con presión normal y 17 con hipertensión, el cual mostró que la actividad de la ECA fue significativamente más alta en las ratas normotensas que en las hipertensas, mientras que la presión arterial media correlacionó con los niveles de ECA en suero en todas las ratas.

La actividad de la ECA en sangre varía con las especies, por ejemplo, es alta en plasma de conejillo de indias pero baja en plasma de perro o humano (8). La actividad en plasma humano aumenta en sarcoidosis (9-10), lepra (11) y enfermedad de Gaucher (12).

En 151 niños (13) fue monitoreado el cambio en la presión sanguínea en tres etapas de desarrollo, antes de la pubertad, durante la pubertad y después de la pubertad. Durante el crecimiento puberal, la Presión Arterial Sistólica (PAS) en hombres incremento de tres a seis veces más rápido que en el periodo pre-puberal. En mujeres la PAS incremento menos que en los hombres durante el crecimiento puberal pero no obstante incrementó dos a cuatro veces más rápido que el periodo pre-puberal. Siendo el incremento en hombres significativamente mayor que en las mujeres. Los cambios en la presión sanguínea en la etapa de crecimiento post-puberal fueron similares a los cambios en la etapa de crecimiento pre-puberal. Dando como resultado una asociación en el crecimiento puberal con un profundo incremento en PAS. Habiendo un incremento perceptiblemente mayor en hombres que en mujeres consistente con la emergencia del dimorfismo sexual.

Wiinber y colaboradores (14) estudiaron 352 hombres y mujeres daneses normotesos de 20 a 79 años, y encontraron que la presión sanguínea incrementa con los años tanto en mujeres como hombres, pero que los hombres tenían la presión sanguínea más alta en 24 horas, aproximadamente de 6 a 10 mmHg que las mujeres, hasta la edad de 70 – 79 años, cuando la presión sanguínea fue similar para ambos géneros.

Otro estudio similar ⁽¹⁵⁾ en 131 hombres y mujeres de 50 – 60 años también mostró que la presión sanguínea fue más alta en hombres que en mujeres.

Las conclusiones fueron similares en un estudio de meta-análisis mejorado por Staessen y colaboradores ⁽¹⁶⁾. Mostraron que en general, los hombres tenían presión sanguínea más alta que las mujeres.

Las diferencias de género en los componentes del SRA han mostrado que juega un papel en el control de la presión sanguínea. James y colaboradores ⁽¹⁷⁾ midieron la actividad de la renina en plasma (ARP) en hombres y mujeres por encima de los nueve años, periodo en el cual está documentado que en esta población normotensa, ARP fue de 27% más alta en hombres que en mujeres sin considerar la edad y la herencia étnica. Kaplan y asociados ⁽¹⁸⁾ reportaron conclusiones similares.

Otros estudios en individuos mayores han reportado que ARP es más alta en mujeres posmenopáusicas que en premenopáusicas pero que ARP es aún más alta en hombres que en mujeres de edades similares. La causa de esta diferencia de género no es clara. Sin embargo, estos datos proporcionan la creencia a la hipótesis que el SRA puede jugar un papel en la mediación de las diferencias de género en presión sanguínea.

5. MARCO TEORICO

En las últimas décadas ha aumentado el interés por estudiar la presión sanguínea en niños y adolescentes con el objetivo de establecer valores normales para esas edades y para conocer los mecanismos que delinear la hipertensión en el adulto. Varios estudios han mostrado al respecto relación entre el SRA y la presión arterial, el presente trabajo se ha focalizado especialmente en la enzima convertidora de angiotensina (ECA) y su relación con la presión sanguínea, la edad y el sexo.

5.1. SISTEMA RENINA ANGIOTENSINA

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), que es un octapéptido activo responsable de los efectos conocidos de este sistema, el cual se encarga de controlar varias funciones esenciales para el organismo (Fig. 1).

El SRA es mucho más complejo de lo que e 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 lípidos 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 angiotensinogeno (ANG) que es una glucoproteína de 452 aminoácidos cuyas síntesis y secreción esta regulada en el hígado por un complejo mecanismo fisiológico con mediadores en los cuales intervienen glucocorticoides, estrógenos y hormonas tiroideas. Esta regulación no es muy clara en otros tejidos donde también se sintetiza ANG.

El segundo eslabón del SRA es la renina la cual hidroliza el ANG hasta angiotensina I (ANG I). La renina es una enzima que sintetiza el riñón, de donde proviene su nombre, como un precursor inactivo ⁽¹⁹⁾ conocido como prorenina (ProR). Esta prorenina es procesada por lisis proteica a renina activa por la remoción de 43 aminoácidos del propéptido y secretada en respuesta a estímulos apropiados.

En tejido cardiaco se ha demostrado la síntesis de algunos componentes del SRA (excluyendo renina) y la formación de Ang –II, por lo tanto la renina seria captada de la circulación para producir localmente angiotensina I. Esta difusión de renina en el espacio intracelular cardíaco se produce mediante receptores ⁽¹⁹⁾

Teniendo en cuenta que la renina en sangre se presenta predominantemente en la forma de ProR inactiva, es posible suponer que el corazón retiene ProR y la activa localmente.

En la mujer la ProR plasmática permanece en valores más o menos estables durante la fase folicular del ciclo menstrual y aumenta bruscamente coincidente con el pico de hormona Luteinizante (LH), dissociado de los cambios de renina ⁽²⁰⁾.

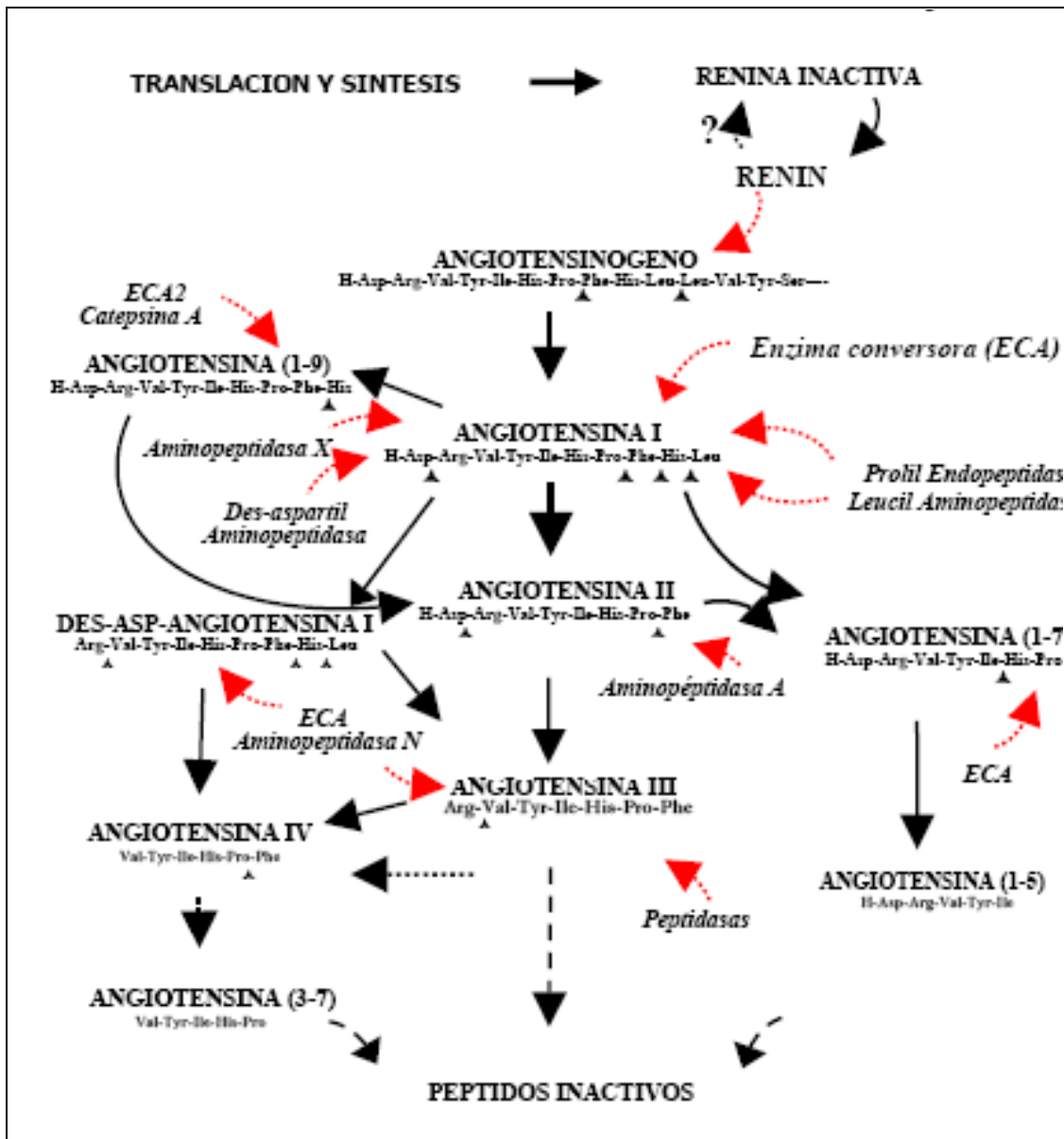


FIG 1: Vías Metabólicas de la Cascada del SRA.

En la figura 1 Se describen las vías metabólicas más importantes de los péptidos de la cascada del SRA. De hecho, el destino de cada vía depende del tejido y de las concentraciones y condiciones cinéticas de los metabolitos y enzimas responsables.

El tercer componente del sistema es la ECA que convierte la Ang I a Ang II, removiendo dos aminoácidos de su extremo carboxilo; esta Ang II es una sustancia de características vasoconstrictoras. Además, la misma enzima es la encargada de inhibir la actividad de la bradiquinina, el cual es el péptido encargado de la vasodilatación (21)

El sistema cuenta con otras vías metabólicas para producir Ang II, la angiotensina 1-9 es una de ellas la cual ha sido postulada como una de las vías puente de formación de Ang-II sorteando la ECA (Fig. 1). Su rol más importante está centrado en los tejidos como corazón, vasos sanguíneos y sistema nervioso, donde modularía una vía importante para la formación de Ang-II y Ang 1-7. Otras enzimas presentes (metalopeptidasas) producen Ang 1-7. Las Ang 1-9 y 1-7 potencian el efecto de kininas sobre el receptor B2 aumentando la liberación de ácido araquidónico.

La Angiotensina 1-7 uno de los productos del SRA, este sistema fue considerado durante largos años como un sistema exclusivamente vasoconstrictor pero, estudios más extensos de los productos de la cascada, han permitido identificar efectos contradictorios a este concepto e ir despejando aspectos poco claros de su función global. La angiotensina-(1-7) puede ser generada a partir de Ang-I o Ang-II por acción de enzimas propil endopeptidasas y puede ser considerada como una hormona paracrina que contrabalancea negativamente las acciones de Ang-II en el sistema cardiovascular, riñón y sistema nervioso central. Interviene en la regulación de la PA y posee efectos antiproliferativos.

El cuarto eslabón del sistema es la Angiotensina III (Ang III), es el primer metabolito de la Ang-II, una aspartil-aminopeptidasa escinde el aspártico N-terminal de la cadena de la Ang-II y la transforma en el heptapéptido Ang-III. Ang-III conserva muchas propiedades biológicas de Ang-II y tiene afinidad por receptores tipo AT1 y AT2. Estas propiedades difieren según el tejido.

La Angiotensina IV (Ang IV) es un hexapéptido que proviene de Ang-II por el efecto sucesivo de la aminopeptidasa A y aminopeptidasa N. Ang-IV puede interactuar con los clásicos receptores AT1 y AT2 de Ang-II, pero se han identificados sitios específicos de unión: receptores AT4 (22). AT4 han sido descritos en diferentes tejidos (cerebro, membranas cardíacas, riñón, célula de conductos colectores humanos) y también en cultivo celulares. Se atribuyen a la Ang-IV un rol funcional en la regulación del flujo sanguíneo en diferentes tejidos.

Finalmente se presenta la angiotensina 3-7 y la angiotensina 1-5 que no se encuentran prácticamente en plasma y parecen intervenir exclusivamente a nivel tisular, principalmente en el SNC. No se ha encontrado, por lo menos hasta el presente, ningún efecto ya sea estimulación o bloqueo de señal o estimulación o interferencia con receptores, que pueda asociarlas con la hipertensión arterial. Parece que sus funciones están ligadas con procesos de memoria, aprendizaje y desarrollo neuronal pero se ignora de que manera y a través de que mecanismos participan en estos procesos.

En síntesis el SRA se resume en el siguiente proceso: La renina actúa sobre el angiotensinógeno (tetradecapéptido) sintetizado por el hígado y el riñón, y da lugar a la formación de Ang I que es un decapeptido inactivo, que luego pierde dos aminoácidos por la acción hidrolítica de la ECA, transformándose en el octapeptido activo Ang II, el cual es un potente vasoconstrictor, la ECA además de hidroliza la bradiquinina, que es la sustancia encargada de la vasodilatación

5.2. ENZIMA CONVERTIDORA DE ANGIOTENSINA (ECA)

La enzima convertidora de angiotensina (ECA) es estructuralmente una proteasa, dipeptil hidrolasa (EC 3.4.15.1), Cuyos estudios de purificación en varios órganos de mamíferos (pulmón, tejido reproductor masculino, riñón, corazón, intestino, cerebro, órganos endocrinos, monocitos, macrófagos) muestra que es una metaloproteína ácida (pH 5.5 – 5.8), con un gramo de átomo de zinc por molécula ^(23,24), esta enzima ha sido localizada en las células endoteliales de dichos órganos ⁽²⁵⁾.

No se conoce con exactitud el origen de la enzima convertidora de angiotensina circulante, pero los resultados de varios estudios indican que las células endoteliales pueden secretar la enzima y que la ECA circulante se origina en el endotelio vascular ⁽²⁴⁾. Esta enzima no es totalmente específica, pues además de participar en la transformación de la angiotensina I (AI) en angiotensina II (AII) también inactiva la bradiquinina (un vasodilator) por lo cual también es llamada kinasa II ^(26,27).

La Angiotensina II (AII) es una hormona multifuncional que manifiesta sus propiedades actuando a través de dos subtipos de receptores AT1 y AT2 presentes en la superficie de las células (28-30). La AII un potente vasoconstrictor, es un octapeptido que se forma de la Angiotensina I (AI), por remoción de sus aminoácido carboxilo terminal (histidina – leusina) mediante la acción de la ECA, la AI se forma a su vez del angiotensinogeno, una α -globulina sintetizada en el hígado, siendo la enzima renina el factor limitante de esta reacción (figura 1).

La renina es una aspartil proteasa liberada de las células del aparato yustaglomerular, bajo condiciones de pérdida de sales y volumen, o bajo la activación del sistema simpático (31). La amplia distribución de la ECA en muchos tejidos corporales sugiere que en adición a su papel, la enzima podría estar involucrada en el metabolismo de otros péptidos tales como neurotransmisores (25).

5.3. HIPERTENSIÓN ARTERIAL

La hipertensión arterial (HTA) es una enfermedad compleja con componentes genéticos y ambientales. El diagnóstico de hipertensión se establece cuando el promedio de dos o más mediciones de la presión arterial diastólica (PAD), en dos visitas es igual o mayor a 90 mmHg o cuando el promedio de múltiples lecturas de la presión arterial sistólica (PAS) es igual o mayor a 140 mmHg (32). La HTA es clasificada como primaria o secundaria. El diagnóstico de hipertensión arterial primaria o idiopática se establece cuando no se encuentran causas asociadas como enfermedad renovascular, falla renal, aldosteronismo u otras causas de hipertensión

secundaria. La HTA secundaria esta asociada a diversas patologías como las mencionadas.

5.3.1. PATOGENESIS

La presión arterial como parámetro biológico vital tiene un gran número de sistemas muy bien sincronizadas que intervienen en su regulación, de manera que la cifra de presión se mantenga en rango estable. Hoy todavía se desconoce donde esta el desajuste inicial que provoca hipertensión sostenida. Es muy probable que existan varios factores que en forma independiente provoquen respuestas anormales de la presión arterial, las cuales pueden ser amplificadas por otros sistemas endógenos o exógenos, la combinación de estas respuestas resultarían en una presión crónicamente elevada.

La patogénesis de la hipertensión permanece desconocida en la mayoría de las personas, lo cual resulta sorprendente si se tiene en cuenta que los determinantes de la presión arterial son muy simples: presión arterial (PA) es el producto de gasto cardiaco por resistencia vascular periférica total.

Aunque se han identificado muchos de los sistemas fisiológicos implicados en la regulación de la presión arterial, (tabla 1), ha sido difícil determinar cual (es) sistema (s) representa (n) un desajuste primario en las personas hipertensas. Esta en gran parte debido a las interacciones complejas de estas diferentes vías fisiológicas.

TABLA 1. FACTORES Y SISTEMAS QUE AFECTAN LA REGULACIÓN DE LA PRESIÓN SANGUÍNEA

- Sistema Nervioso Autónomo.
- Sistema renina angiotensina – aldosterona.
- Sensibilidad a la sal y volumen extracelular.
- Otras hormonas y factores paracrínicos (Óxido nítrico, insulina, endotelina prostaglandinas).
- Sensibilidad a la sal y volumen extracelular.
- Cambios estructurales en corazón y vasos sanguíneos (primarios o secundarios).

5.3.2. FACTORES AMBIENTALES ASOCIADOS A HIPERTENSIÓN

La etiología de la presión arterial esencial (HTAE) no es totalmente conocida, se sabe que factores como la obesidad, resistencia a la insulina, alto consumo de alcohol y de sal, edad, sedentarismo y bajo consumo de calcio y potasio, aumentan los niveles de presión arterial ⁽³³⁾. Además entre ellos existen efectos potenciadores del riesgo de hipertensión. Bautista y Col ⁽³⁴⁾ reportaron por primera vez que un marcador inflamatorio, la proteína C, es un predictor importante de HTAE en la población Colombiana.

5.4. NIVELES DE COLESTEROL COMO FACTOR DE RIESGO

El estudio de Framingham ⁽³⁵⁾ así, como otros estudios epidemiológicos ^(36 -40) han mostrado que existe una asociación entre la enfermedad cardiovascular (ECV) y determinados factores de riesgo, lipídicos y no lipídicos, los cuales a su vez están condicionados por la herencia, el estilo de vida y el ambiente del individuo y de las sociedades.

En relación con los factores de riesgo lipídicos, algunos autores ^(41,42) demostraron que la morbimortalidad cardiovascular aumenta a medida que aumenta el valor del colesterol total (CT), el colesterol transportado en las lipoproteínas de baja densidad (c-LDL) y/o los triacilglicéridos (TAG), y a medida que disminuye el valor del colesterol transportado en las lipoproteínas de alta densidad (c-HDL) ⁽⁴³⁾. Está plenamente comprobado que el colesterol y en particular el contenido de las LDL interviene directamente en la formación de la placa ateromatosa, por el contrario las HDL se identifican como un factor protector para la reducción de la aterogénesis. La relación CT/HDL se maneja hoy como un buen indicador de riesgo ya que refleja la relación entre las dos subfracciones, esta relación ha resultado ser mejor dato pronóstico para la ECV ⁽⁴²⁾. Los TAG en la mayoría de los estudios epidemiológicos constituyen un factor de riesgo independiente, pero siempre deben realizarse en conjunto con los niveles de HDL; actualmente se sabe que la hipertrigliceridemia induce a cambios profundos en la composición de las lipoproteínas, incluyendo HDL y LDL. Hay una correlación entre la hipertrigliceridemia y niveles reducidos de HDL ⁽⁴⁴⁾

5.5. DIFERENCIAS DE GÉNERO Y EDAD EN LA 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 juegan un importante rol en las diferencias asociadas con la regulación de la presión sanguínea. Por ejemplo, algunos estudios en los que se usaron técnicas para monitorear la presión sanguínea ambulatoria en niños han evidenciado que con el aumento de la edad, la presión aumenta en niños y niñas. Sin embargo, después del comienzo de la pubertad, los niños tienen PA más alta que las niñas a esa misma edad (45-46).

En la edad de 13 a 15 años, la presión arterial sistólica es aproximadamente 4 mmHg más alta en niños que en niñas, y en edades de 16 a 18 años, los niños tienen presión arterial diastólica más alta que las niñas alrededor de 10 a 14 mmHg (46). Esto muestra claramente que en la adolescencia y pubertad, cuando los niveles de andrógenos están incrementados, la presión sanguínea es más alta en niños que en niñas.

¿Por que la presión sanguínea es más alta en hombres que mujeres? Es posible que los estrógenos puedan jugar un role protector para no desarrollar presión sanguínea alta en las mujeres. Según el Tercer Estudio Nacional de Salud y Nutrición (NHANES III) por sus siglas en ingles Third National Health and Nutrition Evaluation Survey. Las mujeres menopausicas se caracterizan por tener un incremento en la presión sanguínea (47, 48,49). Interesantemente, la presión sanguínea no se incrementa durante

la fase transicional de perimenopausia a menopausia (50), el incremento en la presión sanguínea después de la menopausia toma un promedio de de 5 – 20 años en desarrollarse (47), sugiriendo que la falta de hormonas femeninas puede no ser el único factor que contribuya a la presión sanguínea elevada.

La posibilidad de que la falta de hormonas femeninas puede no ser el único factor contribuyendo al incremento en la presión sanguínea después de la menopausia es respaldada por los numerosos estudios en mujeres menopausicas que recibieron terapia de reemplazo hormonal (TRH), en quienes la presión sanguínea fue medida por técnicas para monitorear la presión sanguínea ambulatoria. En estos estudios, la presión sanguínea no fue afectada por la TRH (51, 52,53) fue solo mínimamente afectada por la TRH, (54, 55,56) o la reducción en la presión sanguínea con la TRH fue evidente solo en la noche (56) o solo en individuos normotensos (57). Además de la ruta en que fue administrada la TRH, era importante conocer si la TRH era efectiva en bajar la presión sanguínea con la TRH transdermal siendo más efectiva que las preparaciones orales (52,56). De manera importante otro estudio también encontró que no hubo en general efectos provechosos sobre la prevención secundaria de enfermedad coronaria en mujeres posmenopáusicas durante 4.1 años de estudio (58).

Los estrógenos han sido mostrados para estimular la producción de oxido nítrico (ON) (59,60). Así, la perdida de estrógenos con la menopausicas podría jugar un role en el incremento de la presión sanguínea en mujeres después de la menopausia. Sin embargo, desde que la terapia de reemplazo de estrógeno no ha sido mostrada para decrecer la presión sanguínea, es dudoso que el efecto de los estrógenos sobre el

ON sea el mecanismo por el cual la presión sanguínea es mas baja en mujeres premenopáusicas.

Estudios han mostrado que la vejez en ratas es asociada con una reducción en el sustrato del ON (L- arginina) y la excreción de metabolitos del ON ⁽⁶¹⁾. Así, es también posible que el efecto de la edad avanzada sobre otros componentes del ON abruma los efectos del estrógeno sobre la producción de ON en mujeres posmenopáusicas.

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 juegan un papel en la protección de la mujer a desarrollar presiones sanguíneas más altas.

5.6. RELACION ENTRE ACTIVIDAD DE LA ECA Y LOS ESTROGENOS EN HUMANOS Y RATAS

Una concentración de $1\mu\text{mol/L}$ de angiotensina II estimula tempranamente la fase lutea de los ovarios para producir estradiol, pero no afecta la biosíntesis de la progesterona ⁽⁶²⁾. Se ha reportado que la actividad de la ECA es regulada por los estrógenos. Seltzer y col ⁽⁶³⁾ demostraron que la administración de estrógenos a ratas ooforectomizadas reduce la actividad de la ECA en la pituitaria anterior.

Por otro lado En humanos y ratas el estrógeno produce un rápido y persistente incremento en el sustrato de la renina plasmática, el angiotensinogeno ⁽⁶⁴⁻⁶⁶⁾. Algunos estudios en humanos comentan que la administración de estrógenos resulta en una elevación de la actividad de la renina plasmática y angiotensina II ⁽⁶⁶⁾.

5.7. ECA, EDAD Y GÉNERO

En plasma humano los niveles de la ECA son elevados durante la infancia y decrecen en el adulto ⁽⁶⁷⁾. La razón de este hecho es desconocida. Ha habido algunos informes de la influencia de la edad y el género en los niveles de la ECA: por ejemplo niños entre 4 y 18 años tenían valores más altos que los adultos; y los hombres presentaban valores levemente más altos que las mujeres ⁽⁶⁸⁾. Sin embargo la mayoría de los autores no han observado ninguna diferencia significativa en los niveles de la actividad ligada al sexo ⁽⁶⁹⁾. Tales niveles de ECA permanecen dentro de límites reducidos en un individuo pero varían extensamente entre individuos ⁽⁶⁹⁾. Ahora se sabe que esta variación es debida a un polimorfismo genético que influencia los niveles la ECA ⁽⁶⁸⁾. Las diferencias de género en la actividad de la ECA, en la presión sanguínea y las enfermedades cardiovasculares asociadas a ellas se han documentado en humanos y animales pero no existen estudios en nuestra población.

6. METODOLOGIA

6.1. TIPO DE ESTUDIO

Este es un estudio descriptivo de corte transversal.

6.2. TAMAÑO DE LA MUESTRA

Se tomó como universo los escolares de colegios públicos y privados del departamento del Quindío y como muestra los estudiantes entre 8 y 18 años de edad de básica primaria y secundaria.

La muestra se calculó con la fórmula para proporciones en poblaciones finitas utilizando los siguientes criterios:

$$n = \frac{N Z^2 pq}{e^2 (N-1) + Z^2 pq}$$

N= 50.000 Estudiantes

Z= 1.96 (Nivel de confianza del 95%)

P= 5% (prevalencia de ECA)

Q= 95%

e= 5% (error máximo permisible)

La muestra (n) resultante fue de 501 individuos

6.2.1. PROCEDIMIENTO PARA LA RECOLECCIÓN DE LA MUESTRA

1. La muestra se escogió inicialmente con el procedimiento de muestra por conglomerados con el 10% de los municipios que conforman el departamento. Estos fueron estratificados por número de habitantes divididos en tres categorías y se eligieron aleatoria mente 1 de cada grupo quedando los siguientes municipios: Armenia, Montenegro, Finlandia, Pueblo Tapao, y Tebaida.
2. Entre los municipios elegidos se realizó el marco muestral de las instituciones educativas para tomar igual número en cada una de ellas proporcionalmente de acuerdo al total de instituciones estratificando por publicas y privadas y por zona rural y urbana; se eligieron el 10% de estas instituciones.
3. Entre las instituciones elegidas se distribuyó la muestra (n)

Se estudiaron 501 estudiantes con edades comprendidas entre 8 y 18 años de edad cumplidos, La muestra se dividió en tres grupos 8 - 10, 11 - 14, 15 - 18 con igual número de participantes por grupo de edad. Cada grupo de edad tenía aproximadamente el 50% de sexo femenino y el 50% restante de sexo masculino.

6.3. SUJETOS DE ESTUDIO

A los jóvenes voluntarios se les citó a una reunión con sus padres o acudientes, se les dio una información sobre el proyecto, en el se les explicó los procedimientos a

realizar, lo mismo que los beneficios y riesgos en concordancia con el acuerdo de Helsinski.

El estudio se inició con la firma del consentimiento informado (ANEXO 1) por los acudientes y los escolares participantes; además al estudiante se le diligenció un formato tipo encuesta(ANEXO 2), donde quedaron consignados los datos como: nombres y apellidos, dirección del domicilio, grado de escolaridad, edad, presión sanguínea, talla, peso, entre otros.

6.3.1. CRITERIOS DE INCLUSIÓN

- Escolares voluntarios del departamento del Quindío en edades entre 8 – 18 años y cuyos padres firmaron el consentimiento informado.
- Escolares aparentemente sanos.

6.3.2. CRITERIOS DE EXCLUSIÓN

- Hipertensión diagnosticada.
- .Escolares con cardiopatías previas, trastornos tiroideos previos, diabetes tipo I y II, enfermedad renal previa.
- Escolares que consuman inhibidores de la ECA y anticonceptivos.

6.4. METODOS

6.4.1. TOMA DE LA MUESTRA

Una vez obtenido el consentimiento informado se llevó a cabo la toma de la muestra de sangre por parte de personal especializado del laboratorio. La toma de la muestra fue por venipunción en un tubo vacutainer sin anticoagulante, después de un ayuno de 12 horas. Luego la muestra se centrifugo por 10 minutos para obtener el suero e iniciar la determinación de la ECA.

6.4.2. ACTIVIDAD DE LA ECA EN SUERO

La actividad de la ECA se determinó en suero, usando el método de Simonetta Ronca –Testoni ⁽⁷⁰⁾ que se basa en la hidrólisis enzimática del furilacriloil – L Fenil – Glicil – Glicina (FAPGG), por la ECA del suero, hasta furilacriloil – 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, después de mantener los tubos de ensayo por 3 minutos a temperatura ambiente. Las muestras se procesaron por duplicado. La actividad de la ECA se calculó mediante la siguiente ecuación: $(\Delta A \times V_t \times 1000 / t) / (0,5 \times V_s)$ donde ΔA es la diferencia de absorbancia entre el buffer con las muestras y el buffer con el blanco, V_t es el volumen final del ensayo (1ml),

1000 convierte unidades /ml en unidades / litros, t es el tiempo de incubación (20 minutos), 0,5 es la absorbancia de la hidrólisis de 1mM de FAPGG bajo condiciones del ensayo, y Vs es el volumen de la muestra de suero (0,05 ml)

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

6.5. DETERMINACIÓN DE LA PRESIÓN ARTERIAL

La presión Arterial fue medida con un tensiómetro de mercurio (Welch Allyn), adecuado para niños y adolescentes. Después de un reposo de por lo menos 15 minutos se tomo la presión al voluntario en posición sentada al inicio y al final de la muestra, en el brazo derecho en posición horizontal a la altura del corazón colocando la banda del tensiometro, en la posición de 3 a 5 cm. Por encima del epicondilo medial. La presión diastólica se registró con el cuarto ruido korotkoff, las medidas de la presión sistólica y diastólica fueron promediadas.

6.6. DETRMINACION DEL PERFIL LIPIDICO

El perfil lipídico fue realizado con el kit Serapak® Plus de Bayer.

6.7. ANALISIS DE LOS RESULTADOS

La información de los pacientes y los resultados de las pruebas de laboratorio realizados fueron almacenados 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 los escolares fueron analizadas de acuerdo a Pruebas T Student, utilizando el programa SPSS versión 11; se estableció el grado de significancia cuando $P < 0.05$.

7. Resultados

Se estudio una población de 501 escolares entre 8 – 18 años del departamento del Quindío, que asistieron voluntariamente a la toma de la muestra los cuales se ajustaban a los parámetros de selección descritos en la metodología. Los escolares que participaron en el estudio lo conformaron 249 hombres (49.7%) y 252 mujeres (50.3%). Los cuales fueron divididos en grupos de edades de: 8-10 = 112 (22.4%); 11-14 = 205 (40.9%); 15-18 = 184 (36.7%). La tabla 1 muestra las características básicas de la población total. En ella se observa que el promedio de la edad en los escolares fue de $13 \pm 2,8$ años y la concentración promedio de la ECA fue de $136,9 \pm 56,3$ U/L. El rango muestra el valor mínimo y máximo que se obtuvo en toda la población para cada una de las variables.

Tabla 1. Características básicas de la población total de estudio

| Variable | | n = 501 | Rangos (mín - máx.) |
|--------------------------|------------|------------------|------------------------|
| Edad (Años) | | $13 \pm 2,8$ | 8 - 18 |
| IMC (Kg/m ²) | | $18,8 \pm 3,5$ | 7,5 - 38,3 |
| ECA (U/L) | | $136,9 \pm 56,3$ | 7 – 369 |
| Presión Arterial | Sistólica | $95,4 \pm 12,9$ | 60 - 137 |
| | Diastólica | $60,1 \pm 10,5$ | 39 - 102 |
| Sexo | Varones % | 50,3% | - |
| | Mujeres % | 49,7% | - |

En la tabla 2 se muestran las características básicas de la población por género. Se encontraron diferencias significativas en las edades entre niños y niñas ($P=0.032$). El promedio del IMC es mayor en las mujeres, encontrándose diferencias significativas entre los dos géneros ($P=0.0013$). La concentración promedio de la ECA fue mayor en los hombres $143,74 \pm 57,06$ que en las mujeres $130,25 \pm 54,91$, con diferencias significativas entre los géneros ($P=0.0036$). Los promedios de las presiones sistólicas y diastólicas en hombres fue de $95,66 \pm 14,39$ y $59,53 \pm 10,76$ y en mujeres fue de $95,22 \pm 11,26$ y $60,78 \pm 10,33$. Sin embargo no hubo diferencia significativa entre los dos grupos. El rango muestra el valor mínimo y máximo que se obtuvo por género en cada una de las variables.

Tabla 2. Características básicas de la población por Géneros

| Variable | | Hombres n = 249 | Rangos (min. - máx.) | Mujeres n = 252 | Rangos (min. - máx.) | P |
|--------------------------|------------|--------------------|-------------------------|--------------------|-------------------------|--------|
| Edad (Años) | | 12,9 \pm 2,9 | 8 - 18 | 13,42 \pm 2,85 | 8 - 18 | 0.032 |
| IMC (Kg/m ²) | | 18,28 \pm 3,46 | 7,5 - 33,6 | 19,22 \pm 3,5 | 12,6 - 38,3 | 0.0013 |
| ECA (U/L) | | 143,74 \pm 57,06 | 14 - 369 | 130,25 \pm 54,91 | 7 - 351 | 0.0036 |
| Presión Arterial | Sistólica | 95,66 \pm 14,39 | 60 - 137 | 95,22 \pm 11,26 | 60 - 122 | 0.3626 |
| | Diastólica | 59,53 \pm 10,76 | 40 - 96 | 60,78 \pm 10,33 | 39 - 102 | 0.092 |

7.1. NIVELES DE ECA POR GÉNERO Y EDAD

En la figura 2 se observa que los niveles de la ECA en los hombres se mantienen constantes a medida que aumenta la edad, sin embargo, se nota un ligero descenso de los niveles cuando los niños alcanzan la edad de 15 – 18 años. Mientras en las mujeres los niveles de la enzima disminuyen a medida que la edad aumenta, mostrando diferencias significativas entre los grupos de edad. ($P < 0.05$).

Al comparar los niveles de la ECA entre los géneros se encontró que los niños entre los 8- 10 años presentan niveles más altos que los niños ($P = 0.044$). Estos niveles descienden en los grupos siguientes con diferencias significativas respecto a los mismos grupos de edad de los hombres.

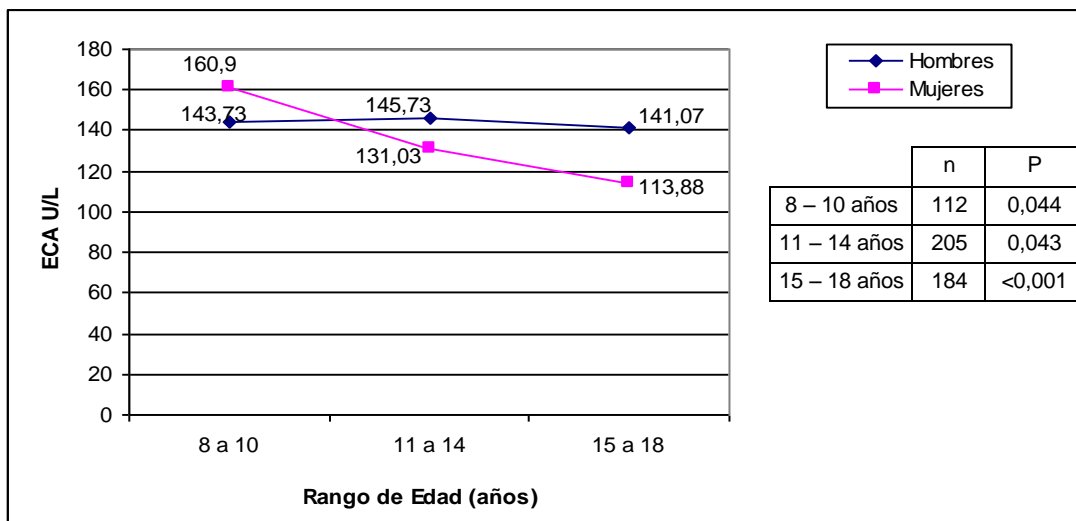


Fig. 2. Niveles de la enzima convertidora de angiotensina por géneros y rangos de edad.

7.2. PRESION SANGUÍNEA y ECA

7.2.1. RELACION ENTRE LA PRESION SISTOLICA Y NIVELES DE ECA

En la figura 3 se observa que en el género masculino la ECA aumenta cuando los valores de la PAS aumentan.

En el género femenino por el contrario se observa que la actividad de la enzima disminuye a medida que aumenta la PAS.

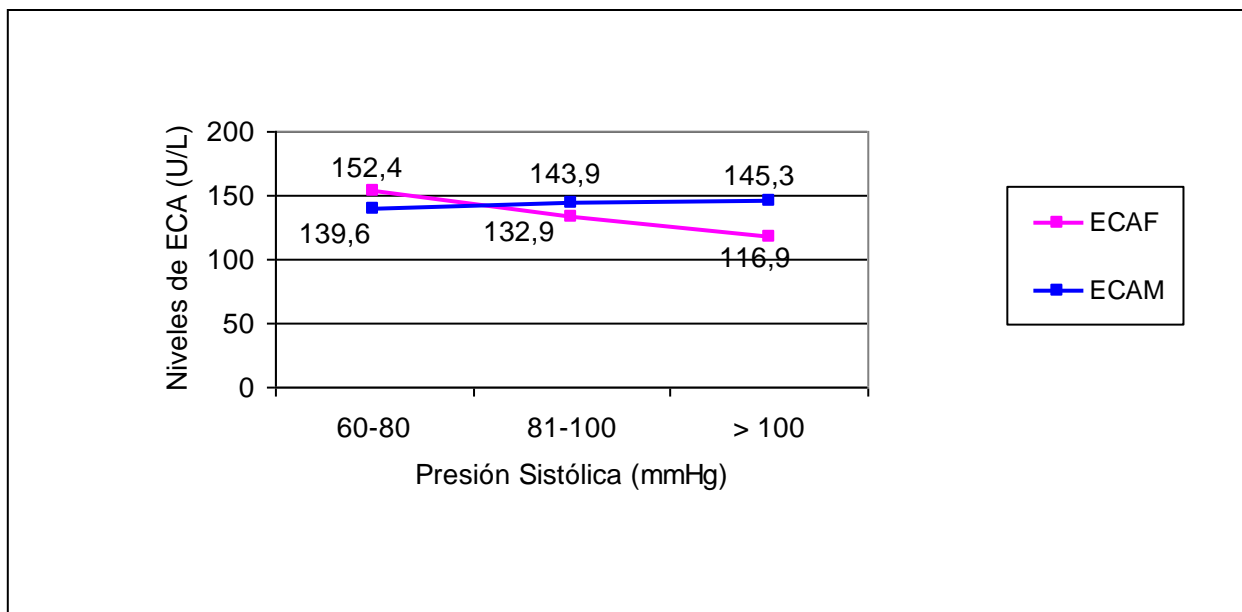


Fig.3. Relación entre la presión sistólica y niveles de ECA

7.2.2. RELACION ENTRE LA PRESION DIASTOLICA Y NIVELES DE ECA

En la figura 4 se observa que en el género masculino la ECA aumenta cuando la PAD aumenta. En el género femenino por el contrario se observa que los valores ECA disminuyen cuando aumentan la PAD.

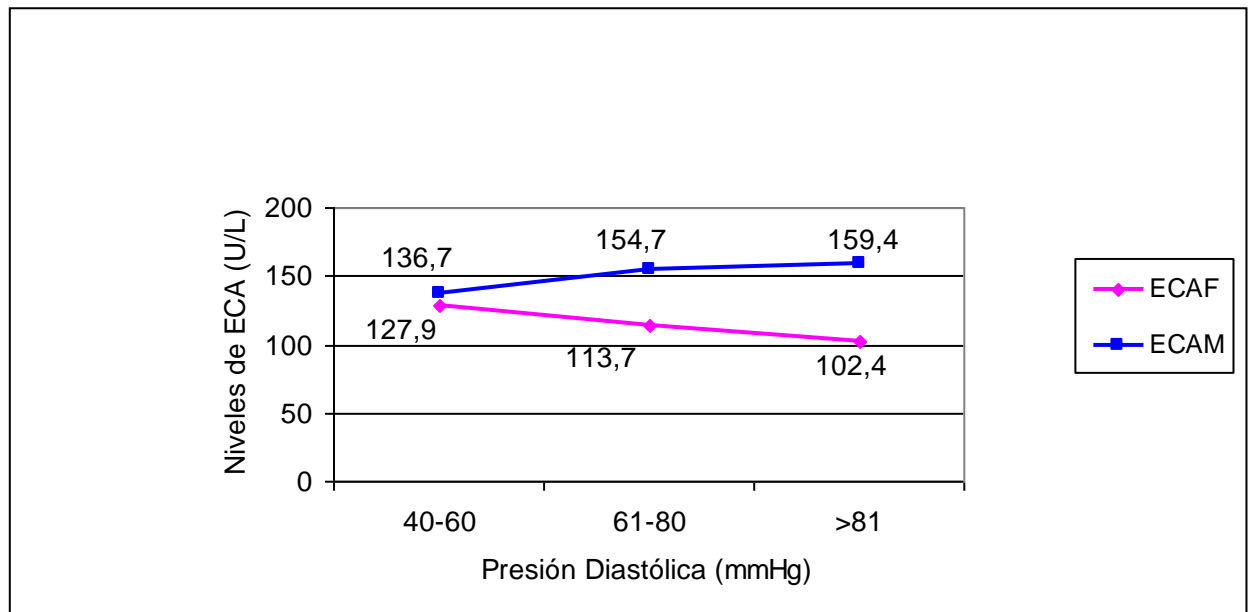


Fig. 4. Relación entre la presión diastólica y niveles de ECA.

7.3. PRESION SANGUÍNEA Y EDAD

7.3.1. PRESION ARTERIAL SISTOLICA (PAS)

La figura 5 muestra que la PAS aumenta con la edad en los niños con diferencias significativas entre los grupos de edad ($P = <0.01$; < 0.01 ; < 0.01) similar situación se encontró en las niñas, la PAS aumenta con la edad con diferencias significativas ($P = < 0.01$; 0.067 ; < 0.01). Al comparar los géneros se encontró que no hay diferencia significativa entre ellos por grupos de edad.

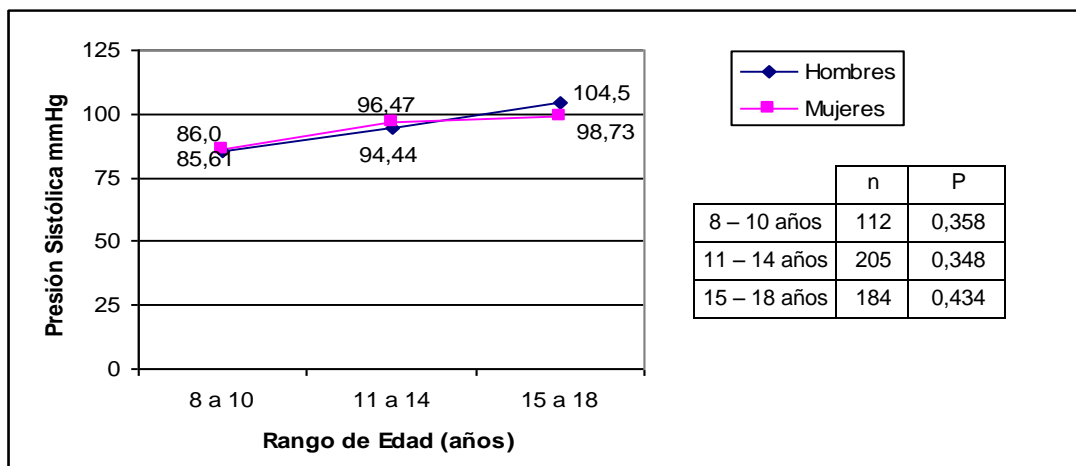


Fig. 5. Presión arterial sistólica por géneros y rangos de edad.

7.3.2. PRESION ARTERIAL DIASTOLICA (PAD)

En la figura 6 se muestra que la PAD en los niños aumenta entre los 8 – 14 años con diferencias significativas ($P < 0.01$), entre los 14 – 18 años se mantiene constante ($P = 0.291$). Situación similar es observada en la PAD en las niñas donde se encontró diferencias significativas en los dos grupos de menor edad ($P < 0.01$) y se mantuvo constante entre los 14 – 18 años. Al comparar géneros se observa una presión diastólica ligeramente mayor en las niñas, pero solo se encontró una diferencia significativa entre los grupos de edad de 15 – 18 años (ver recuadro en la figura 3).

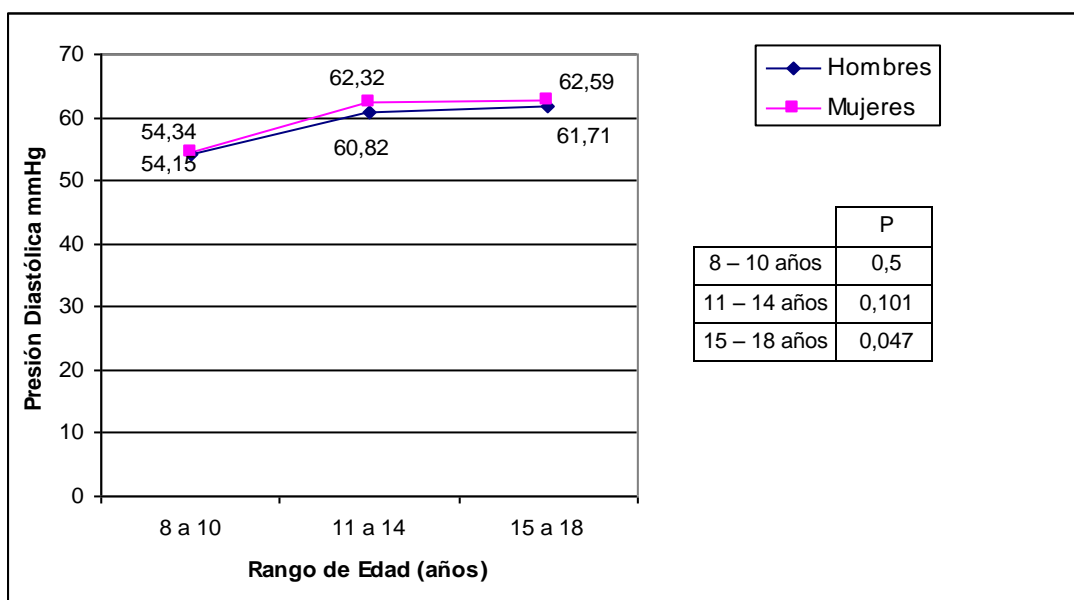


Fig. 6. Presión arterial diastólica por géneros y rangos de edad.

7.4. LIPIDOS

En la tabla 3 se presentan los lípidos séricos en toda la población, mostrando los promedios de cada una de las variables. El rango muestra el valor mínimo y máximo que se obtuvo en toda la población para cada una de las variables.

Tabla 3. Factores de riesgo lipídicos en la población total de estudio

| Variable | n = 501 | Rangos (min. - máx.) |
|--------------------------|----------------|---------------------------------|
| Colesterol Total (mg/dl) | 149 ± 30,3 | 87 - 351 |
| HDL (mg/dl) | 37 ± 8,6 | 21,7 - 72 |
| LDL (mg/dl) | 91 ± 28,5 | 11,7 - 298 |
| VLDL (mg/dl) | 21 ± 11,6 | 5,6 - 82 |
| Triglicéridos (mg/dl) | 105 ± 57,8 | 28- 410 |
| Índice Arterial | 4,1 ± 1,0 | 2 - 9,2 |

En la tabla 4 se observan los factores de riesgo lipídicos por género, mostrando que el c –VLDL y los triglicéridos (TG) fueron elevados en los hombres. No obstante el colesterol (CT) y el c-LDL fue elevado en las mujeres. El rango muestra el valor mínimo y máximo que se obtuvo por género en cada una de las variables

TABLA 4. Factores de riesgo lipídicos por género.

| Variable | Hombres n = 249 | Rangos (min. – máx.) | Mujeres n = 252 | Rangos (min. – máx.) | P |
|--------------------------|----------------------------|---------------------------------|----------------------------|---------------------------------|----------|
| Colesterol Total (mg/dl) | 147,4 ± 29,8 | 90 – 351 | 150,8 ± 30,6 | 87 – 306.5 | 0.102 |
| HDL (mg/dl) | 37,0 ± 9,2 | 21.7 - 72 | 37,8 ± 8,0 | 22 – 65.5 | 0.145 |
| LDL (mg/dl) | 88,5 ± 29,9 | 11.7 - 298 | 93,0 ± 26,9 | 35.6 – 183.38 | 0.038 |
| VLDL (mg/dl) | 21,8 ± 12,3 | 6.3 – 76.8 | 19,9 ± 10,7 | 5.6 - 82 | 0.034 |
| Triglicéridos (mg/dl) | 109,3 ± 61,5 | 31.5 - 384 | 99,8 ± 53,5 | 28 - 410 | 0.034 |
| Índice Arterial | 4,1 ± 1,1 | 2.0 – 9.2 | 4,1 ± 1,0 | 2.2 – 8.5 | 0.34 |

7.4.1. RELACION DE LA ECA, LIPIDOS Y GÉNERO

En la figura 7 se observa que en los niños mientras los niveles de la ECA se mantienen constantes, el colesterol se incrementa levemente en la edad de 11 – 14 años, luego comienza a decrecer en el rango de 15 – 18 años.

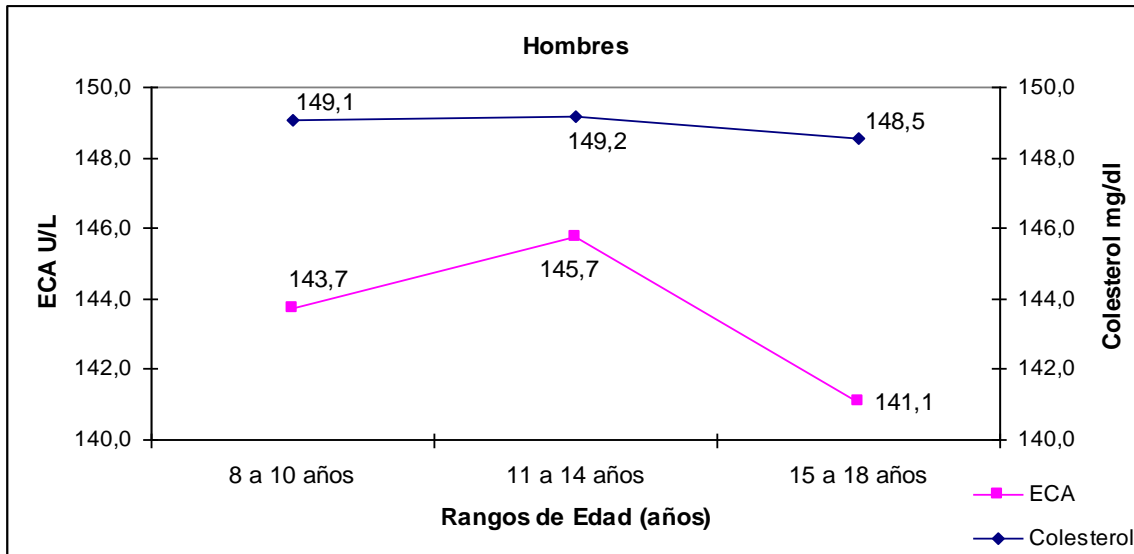


Fig. 7. ECA, rangos de edad y colesterol en niños.

En la figura 8 se observa que en las mujeres los niveles de la ECA disminuyen a medida que aumenta la edad. Los niveles de colesterol se mantienen estables hasta la edad de 11 – 14 años y disminuyen discretamente en la edad de 15 – 18 años.

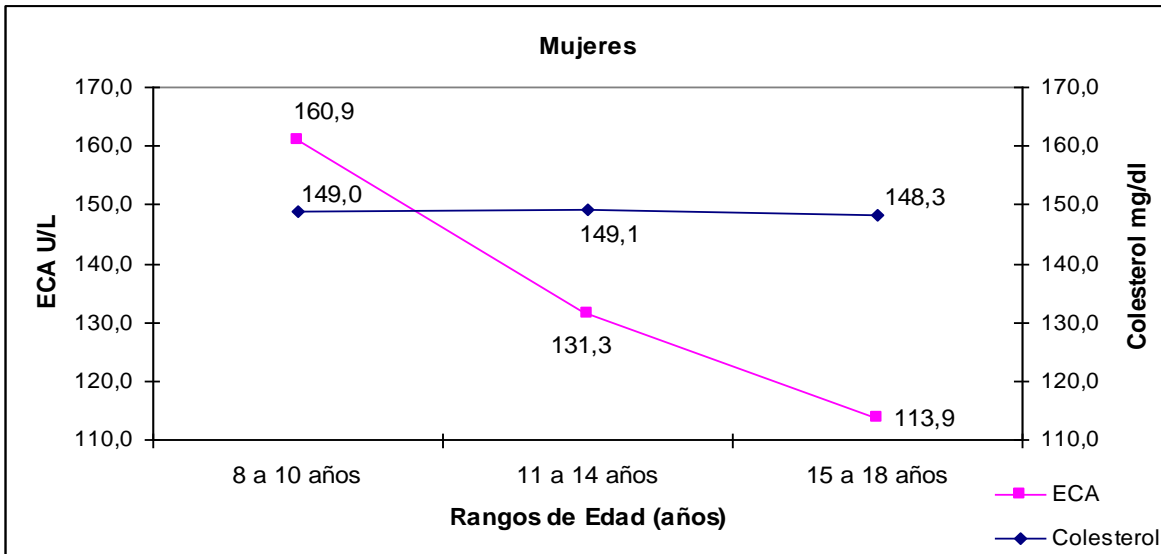


Fig. 8. ECA, rangos de edad y colesterol en niñas.

En la figura 9 se observa que en los niños los niveles de la enzima aumentan en la edad de 11 – 14 años y disminuyen en la edad de 15 – 18 años. Los triglicéridos disminuyen a medida que aumenta la edad.

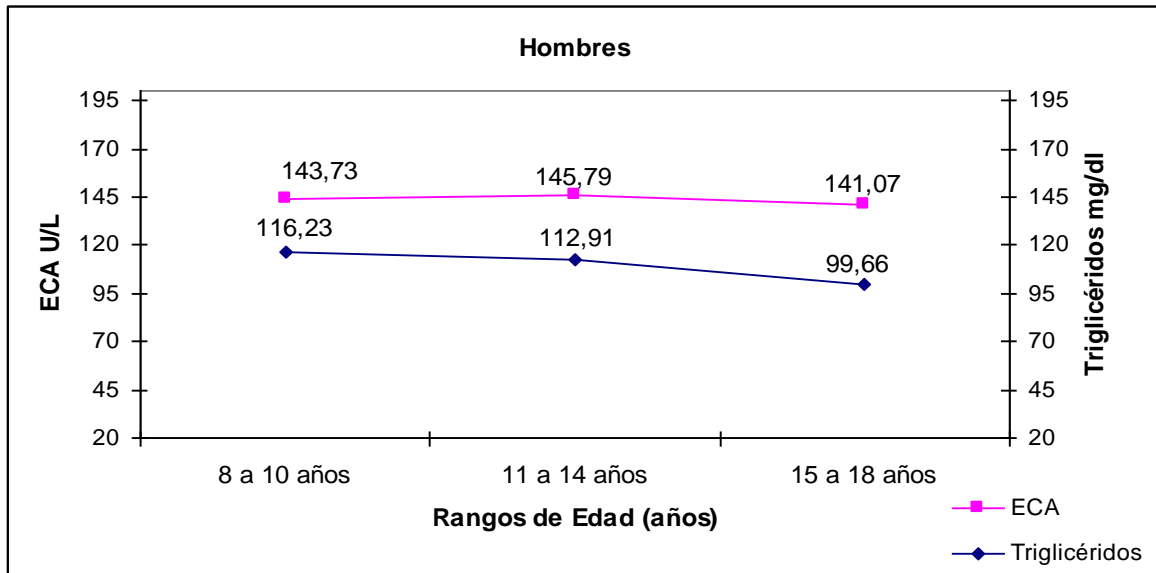


Fig. 9. ECA, rangos de edad y triglicéridos en niños.

En la figura 10 se observa que las mujeres los niveles de la ECA disminuyen al aumentar la edad. Los triglicéridos se incrementan en la edad de 11 – 14 años y disminuyen en la edad de 15 – 18 años.

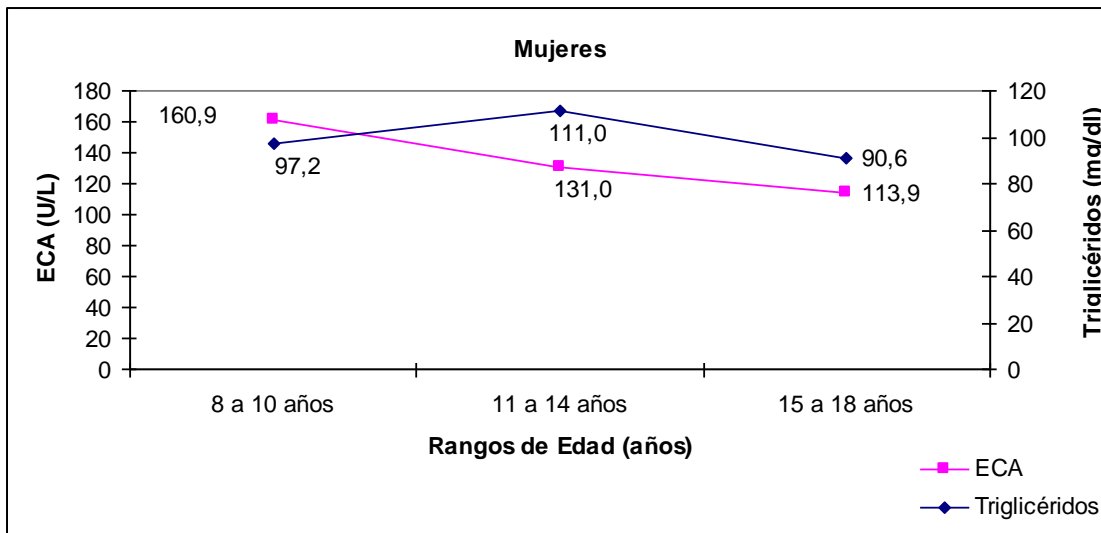


Fig. 10. ECA, rangos de edad y triglicéridos en niñas

En la figura 11 se observa que en el género masculino los niveles de la ECA se incrementan en la edad de 11 – 14 años y disminuyen en la edad de 15 – 18 años. El c-HDL se mantiene constante hasta la edad de 11 – 14 años y disminuye en la edad de 15 – 18 años.

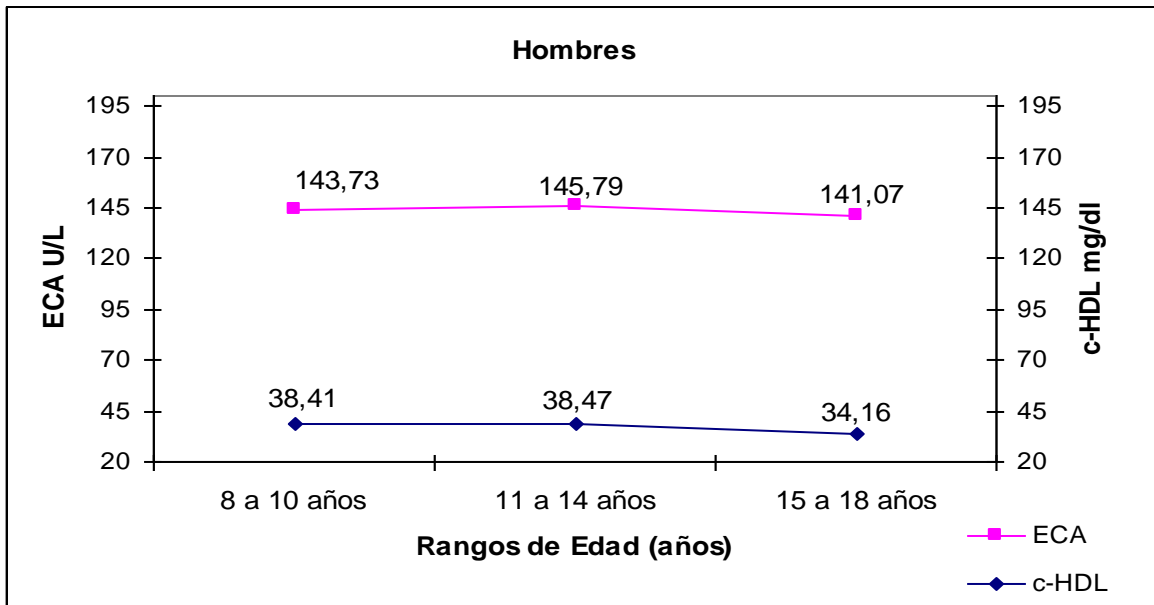


Fig. 11. ECA, rangos de edad y c-HDL en niños

En la figura 12 se observa que en el género femenino los niveles de la ECA disminuyen al aumentar la edad. El c-HDL se incrementa en la edad de 11 – 14 años y disminuye en la edad de 15 – 18 años.

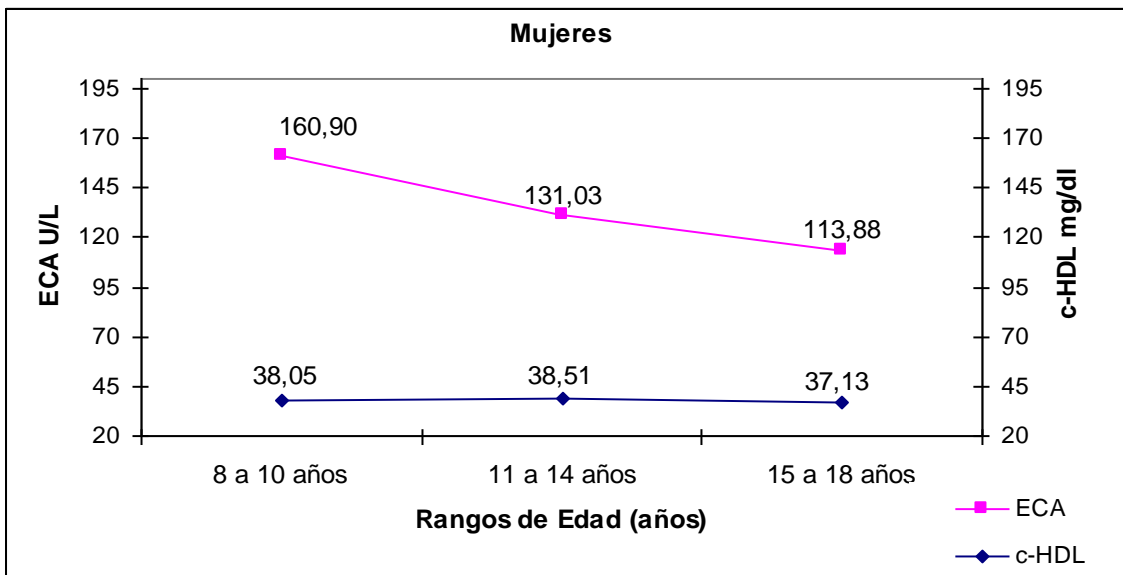


Fig. 12. ECA, rangos de edad y c- HDL en niñas

En la figura 13 se observa que en el género masculino los niveles de la ECA aumentan en la edad e11 – 14 años y disminuyen en la edad de 15 – 18 años. El c-LDL disminuye al aumentar la edad.

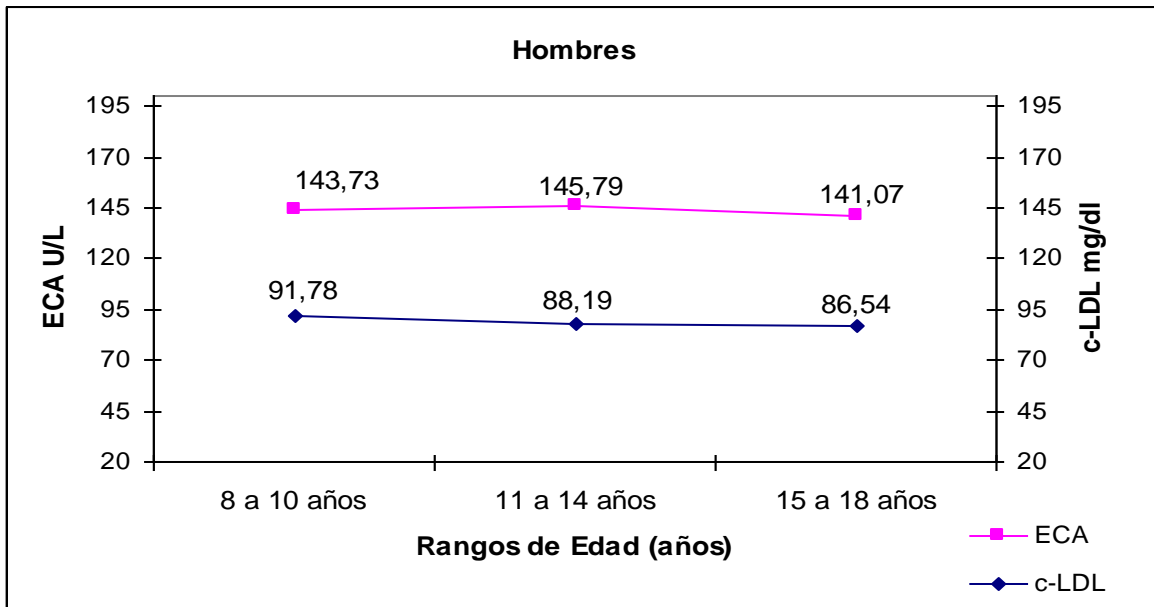


Fig. 13. ECA, rangos de edad y c-LDL en niños

En figura 14 las mujeres los niveles de la ECA disminuyen con la edad. El c-LDL disminuye en la edad de 11 - 14 años y se incrementa en la edad de 15 – 18 años.

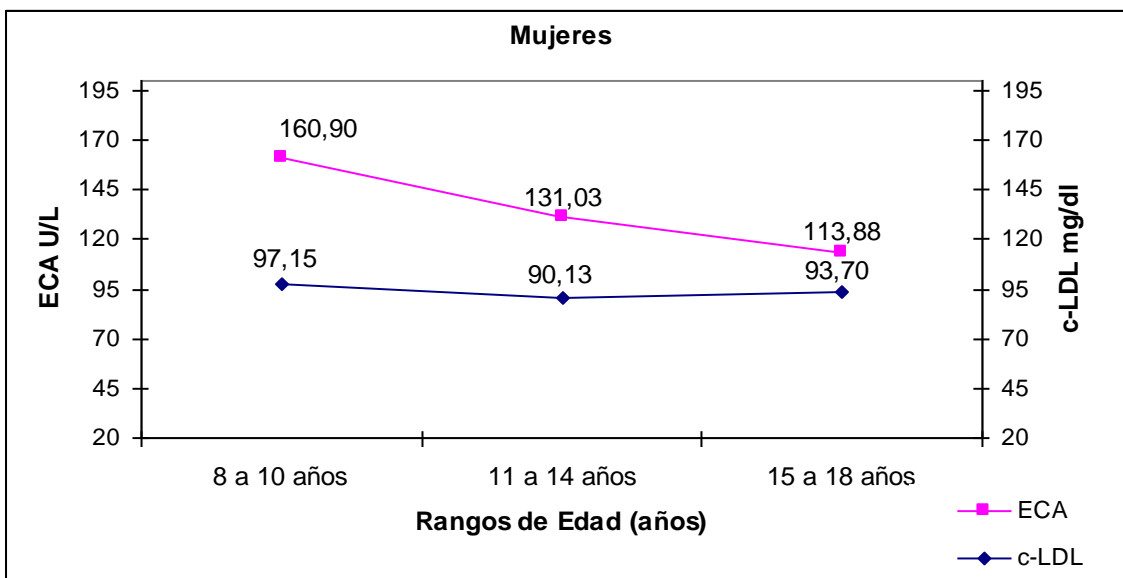


Fig.14. ECA, rangos de edad y c- LDL en niñas

8. DISCUSION

Los estudios sobre los niveles de la actividad de la ECA han sido relacionados especialmente con variables como la edad y el sexo (71-73) encontrando una relación inversamente proporcional entre los niveles de la enzima y la edad de los sujetos de estudio; donde la infancia y la adolescencia se encontraron valores relativamente altos que van disminuyendo a medida que el sujeto se acerca a la adultez. Resultados similares se encontraron en nuestro estudio donde en hombres la enzima disminuye ligeramente hacia la edad de 15 a 18 años, pero en las mujeres la ECA disminuye significativamente en esta misma edad, este efecto se debe posiblemente a los cambios hormonales relacionados con la pubertad.

Gallagher y colaboradores (74) mostraron que la expresión de la ECA esta influenciada por el estradiol, hormona que es predominante en el sexo femenino durante la pubertad. Se ha demostrado que los estrógenos, especialmente el estradiol tienen un efecto cardioprotector en las mujeres (75), efecto que se pierde cuando estas llegan a la menopausia, donde se reducen los niveles circulantes de estradiol. Se ha sugerido que este efecto protector se da a través de la regulación del sistema renina angiotensina aldosterona, por los estrógenos (74).

Estudios en ratones muestran diferencias de género en la expresión cardiaca de la ECA siendo mayor en machos que en hembras, estas diferencias llegan a ser aparentes una vez que el ratón alcanza la maduración sexual y llega a ser más pronunciado con el incremento de la edad (76). Nuestro estudio coincide con estos

resultados, en el cual el promedio en los niveles de la ECA fue considerablemente mayor en los hombres que en las mujeres, no obstante los niveles de la enzima se mantienen estables en el género masculino, mientras en las mujeres disminuye con la edad. Lo cual sugiere que las hormonas sexuales especialmente los estrógenos pueden jugar un rol en la regulación de la ECA (76).

Se ha demostrado que la ECA es regulada por las hormonas luteinizante y progesterona las cuales se encuentran incrementadas en esta edad para luego estabilizarse en la adultez. Igualmente se ha documentado que el angiotensinogeno es transcripcionalmente regulado por los estrógenos (77). Los resultados en nuestro estudio muestran una relación inversa entre la actividad de la ECA y los estrógenos en el género femenino durante la pubertad, periodo en el cual se produce la liberación de la hormona LH y FSH incrementando la producción de estrógenos; de manera simultanea se disminuye la actividad de la enzima convertidora de angiotensina desde los 11 años donde se inician los cambios hormonales en la mujer.

Tanto teóricamente (78) como en los resultados obtenidos, la presión sanguínea registra un aumento normal en el género masculino, generalmente este aumento es muy leve y por tanto no es significativo, se produce al inicio de la pubertad y se incrementa levemente durante la adolescencia. Tal aumento es debido a los niveles de hormonas esteroides propios de la edad.

En los estudios donde se relaciona la presión sanguínea con los niveles de la actividad de la enzima (79,80,81) se ha determinado que Hay una amplia evidencia de distribución de la presión sanguínea que difiere entre hombres y mujeres (82), y que debe haber un efecto diferente entre la variación genética de los sexos (83).

El mecanismo por el cual el efecto del gen de la ECA sobre la presión sanguínea es ejercido en una forma de sexo específico permanece investigado. O' Donnell y col (79) han observado recientemente una relación significativa entre la región de variación del gen de la ECA y la presión sanguínea en machos pero no en hembras. En adición a esto O' Donnell y col (79) también reportaron que esta relación de sexo específico se extiende a lo definido clínicamente como hipertensión.

Una asociación entre la actividad en plasma de la ECA y la presión sanguínea ha sido demostrada en machos pero no en hembras (84), así como en otros grupos de hombres (85,86). Interesantemente un dimorfismo sexual similar fue observado en un modelo de ratón faltando una secuencia funcional del gen de la ECA (87). La presión sanguínea fue significativamente mas baja de lo normal en ratones machos pero no en hembras.

En nuestro estudio en las mujeres los niveles de la ECA disminuyen cuando la presión sanguínea aumenta, probablemente debido al rol cardioprotector que juegan los estrógenos. Se ha reportado que en ratas hembras homocigotos para el gen de la ECA tiene un 60% de actividad plasmática de la ECA mas bajo comparado con los hombres (88) Estos resultados sugieren que el dimorfismo sexual para la actividad de

la ECA entre machos y hembras debe ser debido en parte a la reducción del ARNm de la ECA inducido por los estrógenos y a la actividad de la ECA.

Nuestro estudio no mostró diferencias significativas por sexo en la presión arterial sistólica. En condiciones fisiológicas la presión arterial varía según la edad. Entre los 5 años y el inicio de la pubertad, la presión arterial Sistólica y Diastólica aumenta con mínimas diferencias en niños y niñas. La edad comprendida entre los 13 y 18 años se caracteriza por un notable incremento de los valores de la presión sanguínea, siendo más evidente en niños que en niñas, alcanzando cifras más elevadas en niños, posiblemente como consecuencia de un desarrollo puberal más tardío y la mayor masa corporal (89).

En nuestro estudio la PAD Mostró resultados similares a lo reportado por la literatura. Nuestros datos muestran que en la pubertad y la adolescencia, cuando los niveles de andrógenos están incrementando, la presión sanguínea es más alta en niños que en niñas (45-46).

La presión arterial tiende a aumentar con la edad debido a la pérdida de elasticidad (aumento de resistencia) de las células cardíacas y al desgaste cardíaco en general (90). Nuestros resultados mostraron un aumento con la edad, debido no al aumento de la resistencia periférica o desgaste cardíaco ya que los sujetos de estudio son muy jóvenes pero están en una etapa donde los andrógenos como la testosterona se

encuentran en actividad, jugando estos un rol importante en las diferencias de género asociadas en la regulación de la presión arterial (46).

Datos encontrados en un estudio (91) han mostrado que en humanos la relación entre los andrógenos y la presión arterial en niños es más alta que las niñas a esa misma edad, y que hay un incremento significativo en la presión durante la pubertad en hombres más que en mujeres.

Por el contrario algunos estudios no han encontrado diferencia alguna entre el sexo y los valores de presión sanguínea (92, 93), pero estudios en poblaciones similares a la nuestra como México han demostrado un predominio más marcado en el caso de la presión sanguínea para el sexo masculino (94,95).

Con respecto a los lípidos plasmáticos, y comparando con los valores normales recomendados por la American Heart Association (95) las concentraciones de colesterol Total en nuestro estudio son bajas y disminuyen a medida que aumenta la edad para ambos géneros.

Similar a lo encontrado por Uscategui y colaboradores en una población de Medellín en niños entre 6 -18 años, y en un estudio con niños españoles (96-97). Los cuales describen que el colesterol total fue bajo en las poblaciones estudiadas.

Diversos autores (98-100) han comprobado que desde los 10 a los 17 años la evolución del perfil lipídico sufre importantes modificaciones. El colesterol disminuye en ambos

sexos de forma más brusca en hombres que en mujeres, de tal forma que a los 16-17 años las mujeres presentan niveles de colesterol significativamente superiores a los hombres. Estos cambios no fueron evidenciados en este estudio probablemente debido a factores ambientales (dietas, hábitos de ejercicio) diferentes a las poblaciones anglosajonas.

En la población de estudio se presentaron concentraciones de c-HDL menor a los rangos normales recomendados ⁽⁶²⁾ y triglicéridos altos tanto en hombres como en mujeres, lo que implica mayor riesgo cardiovascular, coincidiendo con lo reportado en Medellín por Uscategui ⁽¹⁰¹⁾

Hallazgos semejantes a los encontrados por investigadores españoles ^(63,69) y que contrastan con los descritos en la literatura médica que señalan mayor riesgo cardiovascular en varones adultos. En nuestro estudio se encuentran variaciones del perfil lipídico según el sexo y edad, que están de acuerdo con los hallazgos de otros investigadores que indican cambios lipídicos durante la maduración puberal antes que se establezcan los valores propios del adulto ^(96,102).

La concentración de c-LDL fue mayor en mujeres que en los hombres. Según los datos del perfil lipídico y de acuerdo a las recomendaciones de la Nacional Cholesterol Education Program (NCEP) estos niños requieren seguimiento estricto. Para evitar complicaciones de salud en el futuro ⁽¹⁰³⁾.

9. CONCLUSIONES

La actividad de la enzima convertidora disminuye en las mujeres a medida que aumenta la edad.

En los hombres la ECA se mantiene estable sin embargo, la actividad comienza a disminuir en la edad de 15 – 18 años.

La relación ECA y edad fue significativa tanto el género masculino como el femenino.

En la pubertad y la adolescencia la producción de estrógenos disminuye la actividad de la ECA en las mujeres.

En hombres la producción de andrógenos se asocia con un aumento en la actividad de la ECA durante la pubertad.

Tanto en las mujeres en los hombres no hubo diferencia significativa en la presión sanguínea.

Los valores de LDL, VLDL y Triglicéridos presentaron diferencias significativas entre los géneros.

En ambos géneros los niveles de colesterol total como los del c-HDL se incrementan en la edad de 11 – 14 años y disminuyen en la edad de 15 – 18 años.

Los triglicéridos y el c-LDL en los hombres disminuyen a medida que aumenta la edad.

En las mujeres el comportamiento de los triglicéridos y el c-LDL es inversamente proporcional.

La relación ECA-lípidos, muestra que ambas variables bajan sus niveles cuando el individuo llega a la edad de 15 – 18 años.

Predomina el riesgo de enfermedad cardiovascular y es relacionado con el estilo de vida de los escolares y los adolescentes.

Los cambios en la dieta, combinados con ejercicio regular y hábitos saludables como evitar el cigarrillo han demostrado mejorar los niveles de LDL en niños y adolescentes. Adicionalmente, si estos hábitos se mantienen hasta la adultez se reduce el riesgo de enfermedad coronaria.

10. RECOMENDACIONES

Se recomienda hacer futuros estudios a menores de 8 años para observar el comportamiento de la enzima convertidora de angiotensina y así poder establecer nuestros propios rangos de referencia para la actividad de la enzima en la población Colombiana.

Se deben realizar en el futuro estudios que relación niveles de hormonas sexuales y actividad de la ECA en la misma población con objeto de determinar su influencia en la enzima.

Se recomienda asociar el polimorfismo I/D del gen de la enzima convertidora de angiotensina (ECA) en suero de escolares y adolescentes para observar el comportamiento genético de la enzima y así poder dar un tratamiento más eficaz en la enfermedad cardiovascular.

Se recomienda que todo niño tenga una medición de colesterol, si ésta es normal y no tiene factores de riesgo familiar se debe repetir según la necesidad. Si tiene riesgo familiar o si es anormal debe monitorearse según criterio medico.

BIBLIOGRAFIA

1. Arias A, Landazuri P., Restrepo B, Gallego L.M., perfil lipidico Calarcá Quindío, 2000, Centro de Investigaciones Biomédicas, Facultad de Medicina, Universidad del Quindío.1997;17:224-230.
2. Thomas N.E, Baker J.S, Davies B. Established and Recently Identified Coronary Heart Disease Risk Factors in Young People: The Influence of Physical Activity and Physical Fitness. Volume 33, Number 9, 2003, pp. 633-650(18)
3. Jeunemaitre X., Soubrier F. Kotelersn Y.V., Lifton R.P. William C.S, Caherru A, Hunt SC., Hopkins P.N., Willian R.R., Laluel J.M. Corvol P. (1992) Molecular basis of human hypertension; role of angiotensinagen Cell.
4. Cambien F., Costerousse, O., Tiret, L., Poirier O., Lecef L., Gonzales M.F., Evans A., Arveiler D., Cambou J.P. and Luc G. (1994), Plasma Level and gene polymor-phism of angiotensin – converting enzyme in relation to miocardial infarction.
5. D.W. Cushman and H.S. Cheung, Biochem Biophys (1971) Sqibb institute for medical Research, N.J. (USA) acta, 250, 261-265.
6. D.W. Cushman and H.S. Cheung (1969); department of pharmacology, the squibb institute for medical research, New Brunswick N.J. (USA), vol.20, pp, 1637-1648.
7. Michel et al (1988); Symposium on the rennin- angiotensin system, the American Journal of Medicine. Vol.84 (suppl3A).
8. Erdös EG: Conversion of the angiotensin Ito II in: Topics in Hypertension, Laragh JH, editor. New York, 1980, Yorke Medical Books, p. 21.
9. Lieberman J (1975): Elevation of serum angiotensin –converting- enzyme (ACE) Level in sarcoidosis. Am J Med 59:365, 1975.

10. Silverstein E, Friedland J, Lyons VA, and Gourin A (1976): Elevation of serum angiotensin converting enzyme in granulomatous lymph nodes and serum in sarcoidosis. Clinical and possible pathogenic significance. *Ann NY Acad Sci* 278:498.
11. Lieberman J and Rea TH (1977): Serum angiotensin –converting enzyme in Leprosy and coccidioidomycosis. *Ann Intern Med* 87:1442.
12. Lieberman J and Beutler E (1977): Elevation of serum angiotensin –converting enzyme in Gaucher`s disease. *N Engl J Med* 294: 1442.
13. Shankar R, Eckert G, Saha C, Tu W and Pratt J.H (2005) The change in blood pressure during pubertal growth *Vol. 90, No. 1* 163-167
14. Wiinber N, Hoegholm A, Christensen HR, Bang LE, Mikkelsen KL, Nielsen PE, Svendsen TL, Kampmann JP, Madsen NH, Bentzon MW. 24-h Ambulatory blood pressure in 352 norml Danish subjects, related to age and gender. 1995 *Am J Hypertens.* 8:978–986.
15. Khoury S, Yarows SA, O'Brien TK, Sowers JR. Ambulatory blood pressure monitoring in a nonacademic setting: effects of age and sex. *Am J Hypertens.* 1992; 5:616–623.
16. Staessen J, Fagard R, Lijnen P, Thijs L, Van Hoof R, Amery A. Reference values for ambulatory blood pressure: a meta-analysis. *J Hypertens.* 1990; 8(suppl 6):S57–S64.
17. James GD, Sealey JE, Muller F, Alderman M, Madhavan S, Laragh JH. Renin relationship to sex, race and age in normotensive population. *J Hypertens.* 1986; 4(suppl 5):S387–S389.
18. Kaplan NM, Kem DC, Holland OB. The intravenous furosemide test: a simple way to evaluate renin responsiveness. *Ann Intern Med.* 1976; 4:639–645.

19. Van den Eijnden, Saris J, DE Bruin R, de Wit E, Sluiter W, Reudelhuber T, Schalekamp M, Derekx F, Danser A. Prorenin accumulation and activation in human endothelial cells. Importance of mannose 6-phosphate receptors. *Atherosclerosis, thrombosis, and vascular biology*; 2001.21:911-16

20. Gomez Ponce R, Martinez R, Coviello A, De Vito E. Prorenin concentration in the hypertensive disorders in pregnancy. *Hypertens Pregnancy* ;2001.20:157-168.

21. Katz SA, Malvin RI, Renin secretion, control, pathways and glycosylation. In: Nicholls MG, Robertson J.I.S.(Eds.), *The renin angiotensin system*, edited by. London: Gower Medical Publishing. 1983.

22. Swanson, G. N., J. M. Hanesworth, M. F. Sardinia, J. K. M. Coleman, J. W. Wright, K. L. Hall, A. V. Miller-Wing, J. W. Stobb, V. I. Cook, E. C. Harding, and J. W. Harding. 1992. Discovery of a distinct binding site for angiotensin II (3-8), a putative angiotensin IV receptor. *Regul. Pept.* 40: 409-419

23. Skeegs L, Khan J.R, and Shumway N.P. (1956) the preparation and function of the hypertensin-converting enzyme. *J. Exp. Med* 103,295-299.

24. Das M, Hartley J. L, and Soffer R.L. (1977) Serum angiotensin-converting enzyme-isolation and relationship to the pulmonary enzyme. *J. Biol Chem* 252:1316-1319.

25. Erdős E. and Skidgel A.(1987) the angiotensin – converting enzyme. *Lab. Invest.* 56:345-348.

26. Tschope C, Schultheiss H.P, Walther T. (2002) Multiple Interactions between the Renin -Angiotensin and the Kalikrein –kinine Systems: Role of ACE inhibition and AT1 Receptor Blockade. *J Cardiovasc Pharmacol.*39, 478-87.

27. Unger T. (2002) the role of the rennin-angiotensin system in the development of cardiovascular disease. *Am J Cardiol*89.3A-9A discussion 10A.P

28. Timmermans P.B , Wong PC., Chiu AT, Herblin W.F Benfield, Carini D.J Lee R.J Wexler R.R, Saye JA, Smith R.D(1983) Angiotensin II receptors and angiotensin II receptors antagonist pharmacol Rev 45 :205-251.

29. De Gasparo M., Catt K.J Inagami T, Wrightw, and Unger TH. (2000) International Union of Pharmacology XXIII. The angiotensin II receptors. 52, 415-472.

30. Birkenhager W. and de Leeuw P. (1999) Non peptide angiotensin type 1 receptor antagonist in the treatment of hypertension. J Hypertensit, 873-881.

31. Taugner R, Bührle CP, Nobiling R, (1984) Ultrastructural changes associated with rennin secretion from the yuxtaglomerular apparatus of mice. Cell Tiss Res, 237:459-72

32. Seventh Report of the Joint National Committee of prevention, Detection Evaluation and Treatment of High Blood Pressure (JNC 7), 2003.

33. Revista de la Sociedad de Medicina Interna de Buenos Aires, Hipertensión Arterial (primera parte); Dra. Ana B. Vivanco Alaña

34. Bautista L, López Jaramillo P, Vera LM. Casas JP. Otero AP, Guaracao A. Reactive protein is an independent risk factor for essential hypertension. J Hypertens 2001.

35. Castelli WP, Garrison RJ, Wilson PWF, Abott RD, Kalousdian S, Kannel WB, Incidence of coronary heart disease and lipoprotein cholesterol levels; the Framminghan Study. JAMA 198; 256:2835 – 2838.

36. Cabrera HA, Roseli DA, Chiong M D, Quintero ME, Y Ubeda FL relación entre los lípidos séricos y la distribución de grasa corporal en un grupo de niños obesos. Revista Cubana Aliment Nutr 1996; 10(2)

37. Uscategui MR, Pérez GJ, Aristizabal CJ, Camacho JA. Exceso de peso y su relación con presión arterial alta en escolares y adolescentes de Medellín, Colombia.2003.Archivos Latinoamericanos de Nutrición: V53 N4. Caracas.

38. Anderson KM, Castelli WP, Levy D. Cholesterol and mortality 30 years of follow up the Framminghan Study JAMA 1987; 257 :2176 – 2180.
39. Stamler J, Wenmorth D, Neaton JD. The relationship between serum cholesterol and risk of premature death from coronary heart disease continuous grade Findings in 356,22 Primary Screens of Multiple Risk Factor Intervention Trial MRFIT JAMA 1986;256 : 2823 -2828.
40. Ridker P, Libby P. Nontraditional coronary risk factor and vascular biology. The frontiers of preventive cardiology. J Invest Med 1998, 48:338 -35.
41. Halley SR, Rossemman RH, Bowl RD, Brand RJ. Epidemiology as guide to clinical decisions. The association between triglyceride and coronary heart disease N Eng Med 1980; 302:1383 -1389
42. Davidoff P, Cholesterol and triglycerides in atherosclerosis: Epidemiology and pathiopathologic considerations. Rev –Med-chi 1991; 119: 1050-8
43. Pasternak RC. Report of the Adult Treatment Panel III: the 2001 National Cholesterol Education Program guidelines on the detection, evaluation and treatment of elevated cholesterol in adults. Cardiol Clin. 2003 Aug;21(3):393-8
44. Sniderman A, Vu-H, Cianflone K, Effect of moderate hipertrigliceridemia on the relation of plasma total and LDL apo B levels. Atherosclerosis 1991; 89: 109 -116
45. Bachmann H, Horacek U, Leowsky M, Hirche H. Blood pressure in children and adolescents aged 4 to 18: correlation of blood pressure values with age, sex, body height, body weight, and skinfold thickness. Monatsschrift Kinderheilkunde. 1987; 135:128–134.
46. Harshfield GA, Alpert BS, Pulliam DA, Somes GW, Wilson DK. Ambulatory blood pressure recordings in children and adolescents. Pediatrics. 1994; 94:180–184.

47. Burl VL, Whelton P, Roccella EJ, Brown C, Cutler JA, Higgins M, Horan MJ, Labarthe D. Prevalence of hypertension in the US adult population: results from the Third National Health and Nutrition Examination Survey, 1988–1991. *Hypertension*. 1995;25: 305–313.
48. August P, Oparil S. Commentary: hypertension in women. *J Clin EndocrinolMetab*. 1999;84:1862–1866.
49. Calhoun DA, Oparil S. The sexual dimorphism of high blood pressure. *Cardiol Rev*. 1998; 6:356–363.
50. Luoto R, Sharrett AR, Schreiner P, Sorlie PD, Arnett D, Ephross S. Blood pressure and menopause transition: the Atherosclerosis Risk in Communities Study (1987–1995). *J Hypertens*. 2000;18:27–33
51. The Writing Group for the PEPI Trial. Effects of estrogen or estrogen/progestin regimens on heart disease risk factors in postmenopausal women: the Postmenopausal Estrogen/Progestin Interventions (PEPI) Trial. *JAMA*. 1995; 273:199–208.
52. Akkad AA, Halligan AW, Abrams K, al-Azzawi F. Differing responses in blood pressure over 24 hours in normotensive women receiving oral or transdermal estrogen replacement therapy. *Obstet Gynecol*. 1997; 89:97–103.
53. Pripp U, Hall G, Csemiczky G, Eksborg S, Landgren BM, Schenck-Gustafsson K. A randomized trial on effects of hormone therapy on ambulatory blood pressure and lipoprotein levels in women with coronary artery disease. *J Hypertens*. 1999; 17:1379–1386.
54. Manhem K, Ahlm H, Milsom I, Svensson A. Transdermal oestrogen reduces daytime blood pressure in hypertensive women. *J Hum Hypertens*. 1998;12:323–327

55. van Ittersum FJ, Van Baal WM, Kenemans P, Mijatovic V, Donker AJ, van der Mooren MJ, Stehouwer CD. Ambulatory—not office—blood pressures decline during hormone replacement therapy in healthy postmenopausal women. *Am J Hypertens*. 1998; 11:1147–1152.
56. Seely EW, Walsh BW, Gerhard MD, Williams GH. Estradiol with or without progesterone and ambulatory blood pressure in postmenopausal women. *Hypertension*. 1999; 33:1190–1194.
57. Beljic T, Babic D, Marinkovic J, Prelevic GM. The effect of hormone replacement therapy on diastolic left ventricular function in hypertensive and normotensive postmenopausal women. *Maturitas*. 1998; 29:229–238.
58. Herrington DM. The HERS trial results: paradigms lost? Heart and Estrogen/Progestin Replacement Study. *Ann Intern Med*. 1999; 131:463–466.
59. Weiner CP, Lizasain I, Baylis SA, Knowles RG, Charles IG, Moncada S. Induction of calcium dependent NO synthase by sex hormones. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 1994; 91:5212–5216.
60. Goetz RM, Morano I, Calovini T, Studer R, Holtz J. Increased expression of endothelial constitutive NO synthase in rat aorta during pregnancy. *Biochem Biophys Res Commun*. 1994; 205:905–910.
61. Reckelhoff JF, Kellum JA, Blanchard EJ, Bacon EE, Wesley AJ, Kruckeberg WC. Changes in nitric oxide precursor, L-arginine, and metabolites, nitrate and nitrite, with aging. *Life Sci*. 1994;55:1895–1902
62. Pucell AG, Bumpus FM, Husain A. 1987 Rat ovarian angiotensin II receptors; characterization and coupling to estrogen secretion. *J Biol Chem*. 262:7076 -7080.

63. Seltzer A, Pinto JEB, Vigione PN, et al. 1992 Estrogens regulate angiotensin converting enzyme and angiotensin receptors in female rats anterior pituitary. *Neuroendocrinology*. 55:460 -467.
64. Kunapuli SP, Benedict CR, Kumar A. 1987 Tissue specific hormonal regulation of the rat angiotensin gene expression. *Arch Biochem Biophys*. 254:642-646
65. Helmer OM, Griffith RS. 1952 Effects of the administration of estrogens on the renin substrate content of rat plasma. *Endocrinology*. 51:421-426.
66. Woods JW. 1988 Oral contraceptives and hypertension. *Hypertension*. 11(Suppl 2): II - 11- II-15.
67. McLaughlin KJ, Harden PN, Uneda S, Boulton – Jones J, Connell J, Jardine AG. The role of genetic polymorphisms of angiotensin converting enzyme in the progression of renal diseases *Hypertension*. 1996; 28:912-915.
68. Rigat B, Hubert C, Alhenc-Gelas F, et al. And insertion / deletion polymorphism in the angiotensin I –converting enzyme gene accounting for half the variance of serum enzyme levels. *J Clin Invest*. 1980.
69. Ueda S, Elliot HL, Morton JJ. Enhanced pressor response to angiotensin I in normotensive men with deletion genotype (DD) for angiotensin converting enzyme. *Hypertension*. 1995; 25:1266-1269.
70. Ronca–Testoni S. Direct Spectrophotometric assay for angiotensin, converting enzyme in serum (1983); 29(6); 1093-6.
71. Li J, Hu HY, Zhao NY. Serum angiotensin –converting enzyme activity in pregnancy – induced hypertension. *Ginecol Obstet Invest*. 1992; 33 :(3):138-41.
72. Blooms L, Manatunga A, Pratt J. Racial difference in the relationship of angiotensin I – converting enzyme gene polymorphism to serum angiotensin I – converting enzyme activity. *Hypertension*. 1996; 27:62-66.

73. Cambien F, Alhenc-Gelas F, Herbeth B, Andre JL, Rokotovao R, Gonzales MF, Allegrini J, Bloch C. Familial resemblance of plasma angiotensin I – converting enzyme level: The Nancy study. *J Hum Genet.* 1988; 43:774-780.
74. Gallagher, P, Li, P, Lenhart J, Chappell M, Brosnihan B. Estrogen Regulation of Angiotensin-Converting Enzyme mRNA Hypertension 1999;33:323-328.
75. Maric C. Sex Differences in Cardiovascular Disease and Hypertension. *Hypertension.* 2005; 46:475.)
76. Freshour J, Chase S, Vikstrom K. Gender differences in cardiac ACE expression are normalized in androgen-deprived male mice. Vol. 283, Issue 5, H1997-H2003, November 2002.
77. Chidambaram M, Duncan J, Lai V, Cattran D, Floras J, Scholey J, Miller J. Variation in the renin angiotensin system throughout the normal menstrual cycle. *J Am Nephrol* 2002; 13:446-445.
78. Fornage M, Amos CI, Kardia S, Sing CF, Turner ST, Boerwinkle E. Variation in the Region of the Angiotensin-Converting Enzyme Gene Influences Interindividual Differences in Blood Pressure Levels in Young White Males. 1998; 97:1773-1779.
79. O'Donnell CJ, Lindpaintner K, Larson MG, Rao VS, Ordovas JM, Schaefer EJ, Myers RH, Levy D. 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
80. Jeunemaitre X, Lifton R, Hunt SC, Williams RR, Labouel J-M. Absence of linkage between the angiotensin converting enzyme locus and human essential hypertension. *Nat Genet.* 1992;1:72–75.
81. Tiret L, Rigat B, Visvikis S, Breda C, Corvol P, Cambien F, Soubrier F. Evidence, from combined segregation analysis, that a variant of the angiotensin-I converting enzyme (ACE) gene controls plasma ACE levels. *Am J Hum Genet.* 1992;51:197–205

82. Turner ST, Weidman WH, Michels VV, Reed TJ, Ormson CL, Fuller T, Sing CF. Distribution of sodium-lithium countertransport and blood pressure in Caucasians five to eighty-nine years of age. *Hypertension*. 1989; 13:378–391.
83. Reilly SL, Ferrell RE, Kottke BA, Kamboh MI, Sing CF. The gender-specific apolipoprotein E genotype influence on the distribution of lipids and apolipoproteins in the population of Rochester, MN, I: pleiotropic effects on means and variances. *Am J Hum Genet*. 1991;49:1155–1166.
84. Schunkert H, Hense H-W, Muscholl M, Luchner A, Riegger GAJ. Association of angiotensin converting enzyme activity and arterial blood pressure in a population-based sample. *J Hypertens*. 1996;14:571–575
85. Alhenc-Gelas F, Richard J, Courbon D, Warnet JM, Corvol P. Distribution of plasma angiotensin I-converting enzyme levels in healthy men: relationship to environmental and hormonal parameters. *J Lab Clin Med*. 1991; 117:33–39.
86. Watt GCM, Harrap SB, Foy CJW, Holton DW, Edwards HV, Davidson HR, Connor JM, Lever AF, Fraser R. Abnormalities of glucocorticoid metabolism and the renin-angiotensin system: a four-corner approach to the identification of genetic determinants of blood pressure. *J Hypertens*. 1992; 10:473–482.
87. Krege JH, John SWM, Langenbach LL, Hodgin JB, Hagan JR, Bachman ES, Jennette JC, O'Brien DA, Smithies O. Male-female differences in fertility and blood pressure in ACE-deficient mice. *Nature*. 1995; 375:146–148.
88. Esther CR, Howard TE, Marino EM, Goddard JM, Cappecchi MR, Bernstein KE. Mice lacking angiotensin – converting enzyme have low blood pressure, renal pathology, and reduced male fertility. *Lab Invest*. 1996; 74:953-965.
89. Falfner B, Sandoski R. Hypertension in children and adolescents. *Am J Hypertension* 1995; 8:106S-110S.

90. Burrow GM. Complicaciones médicas Durante el embarazo. 4ª Ed, México, McGraw-Hill panamericana: 1996:1-25.
91. Reckelhoff J, Zhang H, Srivastava K. Gender differences in development of hypertension in spontaneously hypertensive Rats. Role of the Renin-Angiotensin System Hypertension. 2000; 35:480
92. Velasquez L, Rosenthal J, Benavides L. Prevalencia y factores de riesgo de condicionantes hipertension arterial en estudiantes universidades. Bol Med Infant Mex 1983;50(7):87-93-
93. Kane A. Arterial pressure and body mass index all children and adolescents in a rural area al Thiadiaya, Senegot. Clin Cardiol 1998;43(1):83-9.
94. Yamamoto L. Valores normales de tension arterial en escolares adolescentes en el Distrito Federal. Bol Med Hosp. Infant Mex 1990;47(4):246-324.
95. American Heart Association. Learn and Live. Abril 13 de 2006.
96. Brotons – Cuixart C, Gabriel Sanchez R, Muñiz-García J, Ribera-Solé A, Malaga Guerrero S, Saenz- Aranzubia PE. Et al. Patron de la distribucion de colesterol total y c-HDL en niños y adolescentes españoles: estudio RICARDIN. Med Clin (Barc)2000;115:644-9.
97. Gozález-Requejo A, Sanchez-Bayle M, Beza J, Arnaiz P, Vila S, Arsenio J, et al. Relations between nutrient intake and serum lipid and apolipoprotein levels. J Pediatr 1995;127:35-7.
98. Elcarte R, Villa I, Sada J, Gascó M, Oyarzábal M, Sola A. Estudio de Navarra (PECNA). Variaciones de los niveles medios de colesterol y triglicéridos de una población infanto-juvenil según edad y sexo. An Esp Pediatr 1993; 38: 159-166.
99. López D, Plaza Z, Muñoz MT, Madero R, Otero de Becerra J, Hidalgo I et al. Estudio de Fuenlabrada: Lípidos y lipoproteínas en niños y adolescentes. An Esp Pediatr 1989; 31: 342-349.

100. Berenson G, Srinivasan S, Cresanta J, Foster T, Webber L. Dynamic changes of serum lipoproteins in children during adolescence and sexual maturation. *Am J Epidemiol* 1981; 113: 157-170

101. Uscátegui Peñuela RMU et al. Factores de riesgo cardiovascular en niños de 6 a 18 años de Medellín (Colombia) *Anales de Pediatría*, 2003, 58(5):411–417.

102. Bercedo-Sanz A, González – Lamuño D, Muñoz Cacho P, Albajar-Molera M, Rodríguez- Rey C, Braga- faernández S, et al. Asociación entre el perfil lipídico y el genotipo de la apolipoproteína E en niños españoles (de 8 – 15 años). *An Esp Pediatr* 1998;49:120-4.

103. NCEP. Report of expert panel on blood cholesterol levels in children and adolescents. *Pediatrics* 1992;89 (Suppl 3) :531-7.

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

**NIVELES D LA ENZIMA CONVERTIDORA DE ANGIOTENSINA, PRESION
SANGUINEA Y LIPIDOS PLASMATICOS EN ESCOLARES DE 8 – 18AÑOS DEL
DEPARTAMENTO DEL QUINDIO**

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), presión sanguínea y lípidos plasmáticos en los estudiantes del departamento del Quindío, con el fin de concluir los valores de referencia para 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 el perfil lipídico, 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 utilizaran 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 QUINDIO
 FACULTAD DE CIENCIAS DE LA SALUD
 LABORATORIO DE BIOQUIMICA Y GENETICA
 LINEA DE INVESTIGACION EN ENFERMEDADES CARDIOVASCULARES**

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 | HIPERTENSION | 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 _____