

UNIVERSIDAD MICHOACANA DE SAN NICOLÁS DE HIDALGOS DE HIDALGO



FACULTAD DE CIENCIAS MEDICAS Y BIOLÓGICAS

“DR. IGNACIO CHÁVEZ “

DIVISIÓN DE ESTUDIOS DE POSGRADO

MAESTRÍA EN CIENCIAS DE LA SALUD

**POLIMORFISMOS GENÉTICOS DE LA ENZIMA CONVERTIDORA DE  
ANGIOTENSINA EN NIÑOS CON UNINEFRECTOMÍA**

TESIS

QUE PRESENTA

**JORGE IGNACIO TAPIA GARIBAY**

PARA OBTENER EL GRADO DE:

**MAESTRÍA EN CIENCIAS MEDICAS**

DIRECTOR DE TESIS:

**M. en C. VÍCTOR MANUEL FARIAS**

CO – DIRECTOR DE TESIS:

**D en C.: DANIEL GODÍNEZ HERNÁNDEZ**

Morelia, Mich., julio de 2011

## ÍNDICE

1. Resumen
2. Antecedentes
3. Justificación
4. Hipótesis
5. Hipótesis nula
6. Objetivo general
7. Objetivos particulares
8. Grupos experimentales
9. Material y Métodos
  - a. Extracción de ADN
10. Resultados
11. Conclusiones
12. Bibliografía

## **1. Resumen**

Los riñones desempeñan una participación importante dentro de la regulación homeostática del volumen de fluido corporal y del equilibrio hidroelectrolítico. El realizar uninefrectomía, antes de que se complete la maduración del tejido renal (antes del primer año de vida), o antes de que se complete la maduración de varios sistemas importantes para el equilibrio hidroelectrolítico (18 años de edad), se ha asociado con una mayor incidencia de hipertensión arterial, que se presenta en individuos más jóvenes y su control es más difícil, por lo que se puede afectar la función renal. Por lo anterior, la nefrectomía en edad pediátrica o en la edad adulta produce efectos diferentes sobre la presión arterial. La prevalencia de hipertensión se incrementa con la disminución en la función renal. Eso es resultado de la disminución en la excreción de sodio así como de la activación del Sistema Renina Angiotensina-Aldosterona (SRAA). Con base en lo anterior, es posible que existan polimorfismos de la enzima convertidora de angiotensina, en pacientes con uninefrectomía debida a uropatía obstructiva congénita y que estos polimorfismos incrementen el riesgo hipertensión arterial, en el curso de la vida. Formulamos la hipótesis de que existen polimorfismos genéticos de la enzima convertidora de angiotensina en niños con uninefrectomía que condicionan el desarrollo de hipertensión arterial. El objetivo general será determinar la presencia de polimorfismos genéticos de la enzima convertidora de la angiotensina en niños con uninefrectomía. Estudiaremos en sangre total y orina de pacientes pediátricos sometidos a uninefrectomía, a diversos tiempos de evolución posquirugía del Servicio de Urología Pediátrica del Hospital Infantil de Morelia, “Eva Sámano de López Mateos” de la Secretaría de Salud de Michoacán, la determinación de la presencia de los polimorfismos se realizará por la técnica de PCR (reacción en cadena de la polimerasa), y la concentración de angiotensina II y la actividad de la enzima convertidora de angiotensina se realizarán por el método colorimétrico de ELISA.

## **2. Antecedentes**

Los riñones desempeñan una participación importante dentro de la regulación homeostática del volumen de fluido corporal y del equilibrio electrolítico, y consecuentemente, poseen una influencia dominante sobre el control, a largo plazo, de la

presión arterial. La hipertensión es el desorden crónico más común en el mundo y las formas secundarias de hipertensión se presentan en un 5-10% de los pacientes hipertensos. En estos casos la hipertensión puede estar asociada a enfermedad renal (1).

Brenner reportó en 1988 que un número reducido de nefronas, al nacimiento, causa daño renal e hipertensión en la edad adulta (2). Gossman en 2005 argumentó que una disminución en la cantidad de nefronas causa hipertensión arterial (3). En algunos estudios se ha indicado que la nefrectomía por donación, en la edad adulta no incrementa la prevalencia de hipertensión arterial (3-5), mientras que, en otros estudios se ha asociado la nefrectomía con un aumento en la prevalencia de hipertensión arterial (6-8).

La nefrogénesis en humanos ocurre durante el desarrollo embrionario/fetal y se completa alrededor de la semana 36 de gestación, pero la maduración del tejido renal se completa en el primer año de vida extrauterina. En la rata, el periodo del desarrollo de la nefrona se extiende hasta el periodo posnatal (10). Por esta razón, la edad a la cual ocurre la reducción de nefronas es un factor importante para el resultado de la nefrectomía. El incremento compensatorio en el peso del riñón y en la función, posteriores a la nefrectomía, parecen ser más pronunciados en riñones inmaduros que en riñones adultos, como se ha observado en estudios experimentales (10-11).

Además, la uninefrectomía, antes de la nefrogénesis completa causa hipertensión sensible a sal y función renal comprometida (12-14). Por lo anterior, se considera que el riñón inmaduro es más susceptible al desarrollo de daño renal y que la nefrectomía neonatal o en la edad adulta produce efectos diferentes sobre la presión arterial.

Se ha reportado que en niños con uninefrectomía existe una correlación positiva entre porcentaje de incremento en el tamaño del riñón con los incrementos en la presión arterial sistólica y diastólica, por lo tanto, se sugiere que el tamaño del riñón remanente, en estos pacientes, puede ser un indicador pronóstico de la elevación de la presión arterial (10).

En 1989 Tigerstedt y Bergman (16) mostraron que extractos salinos de riñones de conejos inducían un incremento persistente en la tensión arterial, después de administrarse intravenosamente. A la sustancia presora se le llamo renina (16), la cual fue redescubierta en 1937 por Pickering and Prinzmetal (17). Ellos trataron de explicar los hallazgos de Goldbatt, quienes mostraron varios años antes que el cierre de la arteria renal en perros causaba hipertensión arterial (18). En 1940, 2 grupos de manera independiente mostraron que la renina es una peptidasa que era el precursor de la angiotonina (19) o hipertensina (20) que finalmente fue llamado angiotensina. Después de muchos otros componentes se identificó el Sistema Renina – Angiotensina – Aldosterona (SRAA), incluyendo a la enzima convertidora

de la angiotensina, la angiotensina II, sus receptores y la aldosterona (21, 22, 23). Datos de estudios experimentales y clínicos surgieron rápidamente sugiriendo la relación del SRAA, la hipertensión arterial y el incremento de la presión intraglomerular, de la filtración glomerular, mesangial, miocárdica, incremento de la hipertrofia, inflamación, isquemia y fibrosis de los vasos (24, 25, 26)

En 1977 Ondetti y colaboradores publicaron sus resultados con el captopril, el primer inhibidor de la enzima convertidora de angiotensina (ECA) para uso clínico (27). Posteriormente se ha encontrado que los inhibidores de la ECA y los antagonistas de los receptores de angiotensina (ARA), además de su efecto antihipertensivo, ejercen un efecto protector en otras patologías (28), como son la diabetes, nefropatas, hipertrofia de ventrículo izquierdo, infarto del miocardio, insuficiencia cardiaca congestiva, prevención de fibrilación auricular, y prevención de la recurrencia del infarto (28).

El beneficio de estas sustancias para una gran cantidad de personas es indiscutible, sin embargo, la respuesta a estos fármacos es altamente variable entre los individuos. Si un paciente tiene enfermedad renal crónica sabemos que, a largo plazo, perderá definitivamente la función renal, pero esto ocurre de formas muy variables y cuando se utilizan medicamentos inhibidores de la ECA (IECA) la evolución de los pacientes es aún más variable. Se ha visto que en pacientes diabéticos con nefropatía se detiene, de manera importante, la progresión de la nefropatía con el uso de IECA (29).

Materson y colaboradores reportaron que la potencia antihipertensiva del captopril dependía de los antecedentes étnicos de los pacientes, pues en sujetos de la raza blanca, mejoraba la presión arterial en 55 – 60% de los casos, pero solo en el 18 – 20% de los pacientes negros hipertensos (30) y estos números son semejantes a los obtenidos en sujetos en quienes se utilizó placebo (30). También se piensa que influyen otros factores en la respuesta a los IECA, como es la ingesta de sal en la dieta y la obesidad (30).

En 1990 Rigat y colaboradores describieron el polimorfismo de la ECA, basados en la presencia (inserción I) o ausencia (delección D) de una base de pares en el intrón 16. Este genotipo lo encontraron en el 47% de individuos sanos (31) y en la misma cantidad la encontraron en sujetos alelos D que tenían elevada la actividad de la ECA.

Además Danser y colaboradores mostraron que el polimorfismo de la ECA I/D, influye en las concentraciones de la ECA (32).

Este genotipo de la ECA I/D, es muy importante que y se ha encontrado que interviene, de manera determinante y compleja, en la fisiopatología de una gran cantidad de sistemas (27). La ECA es una parte importante del SRAA, el cual es un complejo que regula de manera

intrínseca y extrínseca, agonista y antagonista a varias hormonas (27).

En condiciones normales la actividad de la ECA no está limitada por los niveles de angiotensina II (último efector del SRAA). Colateral al genotipo otros factores que influyen en la actividad de la ECA, son la ingesta de sal, enfermedades cardiovasculares (trombosis venosa profunda, daño pulmonar, disfunción endotelial), enfermedades granulomatosas, nefropatía diabética, y aún la terapia de IECA.

Weekers y colaboradores demostraron que los efectos de los IECA en la hemodinamia de los sujetos con diabetes tipo I, depende del genotipo de la ECA cuando ocurre hiperglucemia, pero no en normoglucemia (33).

A la fecha aun no está bien determinado como puede la actividad de la ECA afectar la intensidad de estos cambios que son inducibles, y tampoco si esta actividad está influenciada por el genotipo de la ECA (27). No obstante es posible que en condiciones patológicas la actividad de la ECA dependa de los niveles de la angiotensina II y por consiguiente, el genotipo de la ECA pueda influir en la progresión y evolución de la enfermedad cardiovascular y en la respuesta a IECA (27).

Ng y colegas realizaron un meta análisis sobre la asociación entre el genotipo ECA I/D y la prevalencia de enfermedad renal diabética (sin considerar el tratamiento), incluyendo 47 estudios con 14,727 artículos publicados entre 1994 y 2004 (34), y encontró, que los sujetos con genotipo normal tiene 22% menos de riesgo de desarrollar nefropatía que los que si tenía el alelo D. Sin embargo, al analizar a sujetos de origen asiático no portadores del gen alelo D, tenía un 35% menos de riesgo de desarrollar nefropatía (34).

Existen otros estudios donde se ha demostrado que el genotipo D/D parece asociarse con una mayor incidencia de nefropatía y una declinación más rápida de la función renal, y esto es más importante en sujetos asiáticos adultos. Datos en otros estudios y en otras etnias tienen resultados no concluyentes y a veces confusos (27).

Aunque se sabe que el riesgo de hipertensión arterial es parcialmente heredado, y sabemos que en muchos estudios se ha demostrado que el factor de la herencia es poligénico (27). También sabemos que el fenotipo de la presión sanguínea también está influenciado por factores como la obesidad y la ingesta de sal. A pesar de estas limitaciones se ha especulado que la actividad de la ECA y el genotipo de la ECA puede ser un factor predisponente para el desarrollo de la hipertensión arterial (27).

En un estudio de meta-análisis realizado por Staesen y colaboradores, donde incluyeron 145 reportes con un total de 49,959 sujetos (blancos, asiáticos y negros) para buscar asociación entre el genotipo I/D y enfermedades cardiovasculares realizaron comparaciones

entre los sujetos con genotipo II y los que tenían genotipo DD, y estos últimos tuvieron significativamente un mayor riesgo para aterosclerosis renal, enfermedad aterosclerótica coronaria, hipertrofia del ventrículo izquierdo, infarto del miocardio, nefropatía diabética (35). En este artículo los autores encontraron que una mayor actividad de la ECA en los sujetos con genotipo DD, puede promover hipertrofia de ventrículo izquierdo, en sujetos sin tratamiento antihipertensivo, pero que la actividad de la ECA puede volverse insignificante si se inicia tratamiento con IECA, especialmente en sujetos blancos e hispanicos (35), y con ello se evita el desarrollo de hipertensión arterial.

Por otro lado, se ha demostrado que la prevalencia de hipertensión incrementa con la disminución en la función renal (15). Eso es resultado de la disminución en la excreción de sodio así como de la activación del Sistema Renina Angiotensina-Aldosterona (SRAA). Por lo anterior, es posible que exista una predisposición genética (polimorfismos) en pacientes con uninefrectomía, para que puedan presentar estas condicionantes genéticas y por consiguiente desarrollen hipertensión en el curso de la vida. Entre los genes candidato del SRAA, que presentan variaciones que se han asociado con el desarrollo de hipertensión se encuentran el gen del angiotensinógeno, el gen de la enzima convertidora de angiotensina y el gen de la sintasa de aldosterona (15).

La enfermedad renal crónica se caracteriza por un rápido decremento de la filtración glomerular, que finalmente desemboca en insuficiencia renal terminal, que necesita del uso de diálisis o trasplante renal. Cuando se afecta la filtración glomerular, se desarrolla la presencia de proteinuria, la cual contribuye a que disminuya aún más la filtración glomerular (27).

Existen numerosos estudios que han probado la evidencia del efecto antiproteinuretico que tiene el inhibir el SRAA, lo cual es superior al tratamiento antihipertensivo convencional (36).

Ruggenti y colaboradores, recientemente en un interesante artículo evaluaron el impacto del polimorfismo de la ECA en la enfermedad renal crónica, y mostraron que el inhibir a la ECA es más efectiva en pacientes diabético portadores del gen alelo I (37).

En una cascada enzimática compleja con lo es el SRAA, surge la pregunta, de si esta genéticamente determinado si la actividad de una simple enzima como la ECA puede afectar el fenotipo. No sorprende que otros polimorfismos de otros componentes del SRAA como el del gen del angiotensinógeno, el de la angiotensina II receptor AT1, también hayan sido muy estudiados (27).

Jeunemaitre y colaboradores, sugirieron una asociación de varias variantes moleculares del angiotensinógeno con hipertensión (38). En particular, la sustitución de las bases T a C en

la posición 702 en el exón 2 , resulta en una sustitución de la metionina 235, por treonina (M235T), se ha propuesto como responsable de inducir un mayor riesgo para padecer la hipertensión esencial, debido a altos niveles de angiotensinógeno séricos (38). Este mismo gen también se ha descrito en pacientes nefrópatas.

La mayoría de los estudios revisados hablan de polimorfismos estudiados en adultos con nefropatías, enfermedad cardiovascular, pero hay muy poca información respecto a polimorfismos de la ECA en niños.

### **3. Justificación**

Aunque se conocen polimorfismos genéticos de algunos componentes del SRAA, como el de la ECA y se sabe que estos polimorfismos pueden condicionar o estar asociados al desarrollo de hipertensión arterial, nefropatía o progresión de la misma, a la fecha no se conoce la presencia de un genotipo específico en niños sometidos a uninefrectomía, y si este gen tiene o no un efecto que determine la presencia de hipertensión en estos niños. Además, no se sabe la relación que pueda tener este polimorfismo con otras pruebas de función renal convencionales, o bien con la determinación de angiotensina o angiotensinógeno sérico o en orina, que recientemente se ha descrito como factor pronóstico en pacientes hipertensos (27).

Se ha descrito que existen niños que se sometieron a uninefrectomía y que posteriormente desarrollaron hipertensión arterial, pero aún no está descrito si existe alguna forma de predecir en qué momento se presentará, ni con que severidad se verá afectada la función renal del único riñón, ni si existe alguna forma de predecir estos eventos.

Y son estos antecedentes que nos han motivado, pues actualmente contamos con una población aproximada de 100 niños que fueron sometidos a uninefrectomía por diversas causas (malformación congénita de la vía urinaria, trauma renal, litiasis urinaria, neoplasia renal), y que los hemos vigilado cada 3 meses en la consulta externa del Hospital Infantil de Morelia “Eva Sámano de López Mateos” de la S.S.M., con determinaciones de su tensión arterial y de pruebas de función renal (creatinina, urea, nitrógeno ureico, ácido úrico, electrolitos séricos como son sodio y potasio, depuración de creatinina) y ultrasonido renal de control anual. Con estas evaluaciones hasta este momento (tenemos seguimientos de 1 a 14 años posnefrectomía) no hay evidencia de hipertensión arterial, pero nos llama la atención, que cada vez se reporta con mayor frecuencia, el desarrollo de hipertensión arterial y

deterioro de la función renal en este grupo de pacientes. Al revisar la literatura no encontramos información relativa a cual es la participación del polimorfismo del gen de la ECA en estos pacientes, a pesar de que este aspecto como ya comentamos en los antecedentes ha sido intensamente estudiado en la población adulta.

Por lo que creemos que puede existir un polimorfismo de la ECA, para este grupo de pacientes que sea el determinante para la presencia o no de hipertensión arterial y el subsecuente decremento de la función renal. A los padres de nuestros pacientitos les preocupa cual es la expectativa funcional para el riñón de sus hijos, y esta pregunta no la podemos responder con certeza hasta este momento.

#### **4. Hipótesis**

Existen polimorfismos genéticos de la enzima convertidora de angiotensina en niños con uninefrectomía que condicionan el desarrollo de hipertensión arterial.

#### **5. Hipótesis nula**

No Existen polimorfismos genéticos de la enzima convertidora de angiotensina en niños con uninefrectomía que condicionen el desarrollo de hipertensión arterial.

#### **6. Objetivo general**

Determinar la presencia de polimorfismos genéticos de la enzima convertidora de angiotensina en niños con uninefrectomía.

#### **7. Objetivos particulares**

1. Determinar la presencia de polimorfismos genéticos de la ECA en niños con uninefrectomía asociados al desarrollo de hipertensión arterial.
2. Determinar la actividad de algunos componentes del sistema renina angiotensina aldosterona en infantes con uninefrectomía.

#### **8. Grupos experimentales.**

Previamente se les informará ampliamente a los padres y familiares así como a los pacientes los procedimientos a que se someterán (extracción de una muestra de sangre total y una muestra de orina).

Elaboraremos una carta de consentimiento informado, donde se especificara amplia y detalladamente cómo se realizará la toma de sangre total y la toma de la muestra de orina.

También se le explicara a los padres, familiares y pacientes cuáles son los riesgos y beneficios potenciales que representa para los pacientes el formar parte de esta investigación.

Se empleará sangre total y orina de pacientes pediátricos con uninefrectomía, a diversos tiempos de evolución poscirugía del Servicio de Urología Pediátrica del Hospital Infantil de Morelia, “Eva Sámano de López Mateos” Secretaria de Salud de Michoacán, para realizar:

1.- Determinación de la presencia de polimorfismos genéticos de la ECA, la extracción del DNA se realizará por el método de fenol cloroformo

2. La concentración de angiotensina II y la actividad de la enzima convertidora de angiotensina, así como la concentración de angiotensinógeno, y de angiotensina II en sangre total y orina se determinaran por el método colorimétrico de ELISA, empleando un kit comercial y siguiendo las recomendaciones del fabricante.

3. Se determinará la depuración de creatinina urea, ácido úrico, los niveles de sodio, potasio, en muestra de sangre total y orina en el laboratorio clínico del Hospital Infantil de Morelia “Eva Sámano de López Mateos” de la S.S.M..

Los pacientes se separaran por causas de uninefrectomía, el grupo 1 corresponderá a pacientes sanos (sin uninefrectomía); grupo 2, uninefrectomía postraumática; grupo 3, uninefrectomía por malformación congénita de la vía urinaria; grupo 4, uninefrectomía por neoplasia renal.

## **9. Material y métodos.**

### **1.-Extracción del DNA total por el método de Miller**

**Extracción del ADN.** La extracción se realizó a partir de los glóbulos blancos obtenidos de las muestras de sangre periférica de los sujetos estudiados, por el método de modificado tomado de Miller y Cols. () Las condiciones en las que se llevaron a cabo todos los pasos siguientes para la extracción del ADN fue a temperatura de 37°. Se colocaron 200 µL de sangre en un microtubo de 1.5 ml y se le adicionó 200 µL de SDS al 1.6%, se mezclo por

inmersión, se agregó 80 µL de lisozima (20 MG/ml); se dejó reposar 20 minutos a 37° C. A continuación se agregó 290 µL de acetato de amonio 7.5M y se mezcló suavemente, luego se dejó en reposo 5 minutos a 37° C; posteriormente se le agregó fenol 770 µL y se agitó vigorosamente, se centrifugo durante 10 minutos A 10,000 rpm, se recupero el sobrenadante (aproximadamente 500 µL y se colocó en un nuevo microtubo de 1.5 ml y se agregó 1000 µL de etanol absoluto, se mezcló por inmersión, se dejó reposar durante 5 minutos en hielo; se centrifugo de nuevo a 10,000 rpm, durante 10 minutos, se eliminó la fase acuosa y se lavó la pastilla con 250 µL de etanol 70%, dejando secar por espacio de 40 minutos, para finalmente resuspender en 50 µL de agua desionizada esterilizada para conservar el ADN.

Posteriormente se determinó la concentración de ADN por visualización con luz ultravioleta, y se revisión de la integridad del mismo por electroforesis en un gel de agarosa al 1% con buffer TAE 1X a 90V, por 40 minutos, teñido con Syberg Safe 0.5 µL.

La genotipificación del polimorfismo I/I, I/D o D/D del gen de la ECA fue realizada por la técnica de PCR. El sentido del primer oligonucleótido utilizado para PCR fue 5'-CTG GAG ACC ACT CCC ATC CTT TCT-3', y el primer contrasentido fue 5'-GAT GTG GCC ATC ACA TTC GTC AGA T-3' (40).

Brevemente, 100 ng de templado de DNA se usaron para cada reacción de PCR, la cual se realizará en las siguientes condiciones: 35 ciclos a 94° C por 45 segundos, a 60° C por 50 segundos, a 72° C por 1 minuto y una extensión final a 72° C, por 10 minutos. Los productos de la PCR, se sometieron a electroforesis al 2% en gel de agarosa, y se tiñeron con Syberg Safe para identificar, las bandas de DNA, estas se identificaron por espectrofotometría con luz ultravioleta, las bandas de los polimorfismos fueron, I/I, I/D, D/D (40)

## **10. Resultados**

Cuarenta y dos pacientes cumplieron con todos los criterios que deseábamos analizar, y se distribuyeron de la siguientes manera. En el grupo control (pacientes con infecciones urinarias, que no habían sido sometidos a nefrectomía), 10 pacientes, media de edad 6 años y desviación estándar (DS) de 3.6; grupo 2 (pacientes uninefrectomizados de cualquier etiología) 16 casos, con media de edad de 4.6 años y DS 4.02; grupo 3, pacientes con agenesia renal fueron 6; grupo 4, niños uninefrectomizados por tumor de Wilms, 10 casos, media de edad 5.3 años y DS de 2. En la figura 1, se detallan las diferentes causas de la uninefrectomía en cada uno de los grupos.

Fueron 32 pacientes uninefrectomizados, con media de edad de 6.4 años, y DS de 3.3 años. La infección urinaria la presentaron los pacientes de los grupos 1,2 y 3, en el grupo 4 no ocurrió la infección urinaria preoperatoria.

Respecto a peso y talla no hubo cambios estadísticamente significativos en el posoperatorio, tampoco encontramos relación entre la presencia de obesidad e hipertensión arterial. Algunos pacientes tenían anemia preoperatoria, sin embargo al someter a análisis de variables múltiples, no ocurrieron resultados estadísticamente significativos al comparar los resultados de la biometría hemática y de la química sanguínea pre y posoperatoria. Los resultados de los cultivos de orina, si fueron estadísticamente significativos  $> 0.001$ , los cultivos de orina negativos posoperatorios.

Comparamos el grupo control, con los 3 grupos de estudio (sometidos a UN), mediante el análisis de variables independientes, encontramos que el grupo control es completamente diferente, pues los grupos de estudio presentaron hipertrofia renal compensatoria e hipertensión arterial y polimorfismos diferentes, siendo estas diferencias estadísticamente significativas  $> 0.001$ , como se muestra en la Tabla numero 1. Es decir que los pacientes estudiados tuvieron mayor incidencia de hipertrofia renal compensatoria y de hipertensión arterial en relación al grupo control.

El 28.6 % de los pacientes presento hipertensión arterial, esto es más elevado a lo reportado en la literatura. Observamos que después de cierto tiempo de uninefrectomizados era más frecuente la presencia de hipertensión arterial, dato no reportado en la literatura mundial. Al aplicar la Correlación de Pearson (para variables múltiples), encontramos diferencias significativamente estadísticas al agrupar a los pacientes uninefrectomizados por el tiempo que tenían viviendo sin riñón. La división por grupos de edad la realizamos tratando de que quedaran los grupos homogéneos en relación al número de pacientes en cada grupo. El primer grupo fue de 1.5 a 4 años de edad; el grupo dos de 4.2 a 6.9 años viviendo sin riñón; y el grupo 3, de 7 a 14 años. El grupo de pacientes con más de 7 años viviendo uninefrectomizados, fue mayor la prevalencia de hipertensión arterial, como se muestra en la Figura 2.

Con los datos obtenidos, realizamos la prueba estadística para encontrar la media de mayor riesgo para esta muestra en especial y encontramos que la media de tiempo viviendo sin riñón, para tener mayor riesgo de presentar hipertensión arterial en los grupos uninefrectomizados, fue de 6.4 años, como se describe en la Tabla numero 2.

Al relacionar el grado de hipertrofia renal detectada por el ultrasonido renal (correlacionado con las Curvas Percentilares ya publicadas de Gavela y Col publicadas en Nefrology 2006), y

la presencia de hipertensión arterial encontramos que a mayor hipertrofia renal fue mayor la posibilidad de que los pacientes presentaran hipertensión arterial, esto lo corroboramos al aplicar la prueba para correlación de variables múltiples de Pearson como se muestra en la Figura numero 3.

La identificación de los polimorfismos, se realizó con la técnica de Reacción en Cadena de Polimerasa, los polimorfismos que encontramos fueron inserción/inserción (I/I), inserción/delección (I/D), y delección/delección (delección/delección). En el grupo control, solo se presentaron los polimorfismos I/I y I/D; en el grupo 2, los polimorfismos predominantes fueron en primer lugar el I/D y en segundo lugar el D/D; En los grupos 3 y 4 (agenesia renal y tumor de Wilms), predominó el polimorfismo D/D. Existió una mayor presencia del polimorfismo D/D en los pacientes uninefrectomizados y con hipertensión arterial. La diferencia encontrada en la presencia de los polimorfismo, tuvo un significancia estadística  $> 0.001$ , al aplicar la Prueba de Correlación de Pearson, para variables múltiples.

## **11. Conclusiones.**

La prevalencia de HA es mayor a la reportada en la literatura (28.6%), por lo que consideramos que se debe vigilar a estos pacientes para evitar el deterioro de la función renal. No detectamos hipertensión arterial en el grupo control, ni alteraciones en las pruebas de función renal ni en el ultrasonido renal.

Es relevante que existió una correlación importante entre el grado de hipertrofia del riñón restante con la presencia de HA, con significancia estadística de acuerdo a la prueba de Pearson siendo esta  $> 0.001$ . Es importante que el tiempo viviendo sin un riñón es un factor de riesgo que influye en la presencia de HA, como lo demuestran los datos de esta investigación, al obtener una Prueba de Pearson  $> 0.001$ , al relacionar el tiempo viviendo sin riñón y la presencia de HA.

Detectamos una relación directa entre la presencia del polimorfismo D/D y la presencia de HA. El polimorfismo D/D fue mas frecuente en los pacientes con Agenesia Renal y Tumor de Wilms La presencia de el polimorfismo D/D fue estadísticamente significativo con una Correlación de Pearson  $> 0.001$ , en los pacientes con UN e HA.

Por los resultados obtenidos considero que es importante seguir a estos pacientes de manera periódica, realizando pruebas de función renal, ultrasonido renal, con vigilancia estrecha de la

tensión arterial, determinar la presencia de polimorfismos de la ECA para poder ofrecerles un pronóstico más confiable y una mejor calidad de vida.

Considero que los resultados obtenidos son importantes y una línea de investigación relevante que debe continuarse para seguir la evolución de estos pacientes y poder asistirlos y conservar la función del riñón restante, mejorar su calidad de vida, y dar tratamiento oportuno a la HA (que están presentando a temprana edad) para evitar asimismo el deterioro de la función del riñón que aún les resta.

## 12. Bibliografía

1. Johnson RJ, Rodriguez-Iturbe B, Nakagawa T, Kang DH, Feig DI, Herrera-Acosta J. Subtle renal injury is likely a common mechanism for salt-sensitive essential hypertension. *Hypertension*. 2005; 45: 326–330.
2. Brenner BM, Garcia DL, Anderson S. Glomeruli and blood pressure. Less of one, more the other? *Am J Hypertens*. 1988; 1: 335–347.
3. Gossmann J, Wilhelm A, Kachel HG, Jordan J, Sann U, Geiger H, Kramer W, Scheuermann EH. Long-term consequences of live kidney donation follow-up in 93% of living kidney donors in a single transplant center. *American Journal of Transplant*. 2005; 5: 2417–2424.
4. Sommerer C, Morath C, Andrassy J, Zeier M. The long-term consequences of living-related or unrelated kidney donation. *Nephrol Dial Transplant*. 2004; 19 (supplement 4): IV 45–IV47.
5. Vincenti F, Amend WJ Jr, Kaysen G, Feduska N, Birnbaum J, Duca R, Salvatierra O. Long-term renal function in kidney donors. Sustained compensatory hyperfiltration with no adverse effects. *Transplantation*. 1983; 36: 626 – 629.
6. Watnick TJ, Jenkins RR, Rackoff P, Baumgarten A, Bia MJ. Microalbuminuria and hypertension in long-term renal donors. *Transplantation*. 1988; 45: 59 – 65.
7. Saran R, Marshall SM, Madsen R, Keavey P, Tapson JS. Long-term follow-up of kidney donors: a longitudinal study. *Nephrol Dialysis and Transplant*. 1997; 12: 1615–1621.
8. Boudville N, Prasad GV, Knoll G, Muirhead N, Thiessen-Philbrook H, Yang RC, Rosas-Arellano MP, Housawi A, Garg AX. Meta-analysis: risk for hypertension in living kidney donors. *Ann Intern Med*. 2006; 145: 185–196.

9. Mei-Zahav M, Korzets Z, Cohen I, Kessler O, Rathaus V, Wolach B, Pomeranz A. Ambulatory blood pressure monitoring in children with a solitary kidney – a comparison between unilateral renal agenesis and uninephrectomy. *Blood Press Monit.* 2001 Oct; 6(5):263-7.
10. Larsson L, Aperia A, Wilton P. Effect of normal development on compensatory renal growth. *Kidney Int.* 1980;18:29–35.
11. Celsi G, Jakobsson B, Aperia A. Influence of age on compensatory renal growth in rats. *Pediatric Research.* 1986; 20: 347–350.
12. Woods LL. Neonatal uninephrectomy causes hypertension in adult rats. *Am J Physiol.* 1999; 276: R974–R978.
13. Woods LL, Weeks DA, Rasch R. Hypertension after neonatal uninephrectomy in rats precedes glomerular damage. *Hypertension.* 2001; 38: 337–342.
14. Moritz KM, Wintour EM, Dodic M. Fetal uninephrectomy leads to postnatal hypertension and compromised renal function. *Hypertension.* 2002; 39: 1071–1076.
15. Lovati E, Richard A, Frey B.M., Frey F.J. y Ferrari P. Genetic polymorphisms of the renin-angiotensin-aldosterone system in end-stage renal disease. *Kidney International*, Vol. 60 (2001), pp. 46–54
16. Tigerstedt R, Bergan PG:Niere un kreislauf. *Skand. Arch. Physiol.* 1898, 8, 223 – 271
17. Pickering GW, Prinzmetal M: Some observations on rennin, a presro substance containedin normal kidney, together with a method for its biological assay. *Clin. Sci*, 1938, 3; 211 – 227.
18. Goldblantt H, Lynch J, Hanzal RF; Summerville WW: Studies on experimental hypertension: I The production of persistent elevation of systolic blood pressure by means of renal ischemia. *J Exp Med.* 1934, 59; 347 – 379.
19. Page JH, Helmer OM: A crystalline pressor substance (angiotonin) resulting from the reaction between rennin and rennin – activator. *J Exp Med.* 1940, 71; 29 – 42
20. Braun – Menendez E, Fasciolo JC, Leloir LF, Muñoz JM: the substance causing renal hypertension. *J Physiol*, 1940, 98 (3); 283 – 298.
21. Elliot DF, Pears WS: Amino – acid sequence in a hypertension. *Nature.* 1956, 177 (4507); 527 – 528.
22. Goodfriend TL, Lin SY: Receptors for angiotensina I and II. *Circ Res.* 1970, 27(suppl. 1); 163 – 164.
23. Skeggs LTJr, Kahn JR, Letnz K, Shumway NP: The preparation, purification, and amino acid sequence of a polypeptide rennin substrate. *J Exp Med.* 1957, 106(3); 439 – 453.

24. Rosenberg ME, Smith LJ, Correa-Rotter R, Hostetter TH: The Paradox of the rennin – angiotensin system in chronic renal disease. *Kidney Int.* 1994, 45 (2); 403 – 410.
25. Williams B: Angiotensin II and the pathophysiology of cardiovascular remodeling. *Am J Cardiol.* 2001, 87 (8A), C10 – C17.
26. Rudnicki M, Mayer G: Significance of genetic polymorphisms of the rennin – angiotensina – aldosterona system in cardiovascular and renal disease. *Pharmacogenomics.* 2009, 10 (3); 1 – 14.
27. Ondetti MA, Rubin B; Cushman DW: Design of specific inhibitors of angiotensina – converting enzyme: new class of orally active antihypertensive agents. *Science.* 1977, 195; 441 – 444.
28. Brenner BM, Cooper ME, de Zeeuw D y cols: effects of losartan on renal y cardiovascular outcomes in patients with type 2 diabetes and nephropathy. *N Engl J Med.* 2001, 345 (12); 861 – 869.
29. Randomised placebo – controlled trial of effect of ramipril on decline in glomerular filtration rate and risk of terminal renal failure in proteinuric, non – diabetic nephropathy. The GISEN Group (Gruppo Italiano di studi epidemiologici in nefrologia). *Lancet.* 1997, 349 (9069); 1857 – 1863)
30. Materson BJ, Reda DJ, Cushman WC y cols. Single – drug therapy for hypertension in men. A comparison of six antihypertensive agents with placebo. The Department of veterans affairs cooperative study group on antihypertensive agents. *N Engl J Med.* 1993, 328 (13); 914 – 921.
31. Rigat B, Hubert C, Alhenc-Gelas F, Cambien F, Corvol P, Soubier F: An insertion/deletion polymorphism in the angiotensina I-converting enzyme gene accounting for half variance of serum enzyme levels. *J Clin Invest.* 1990, 86 (4); 1343 – 1346.
32. Danser AH, Schalekamp MA, Bax WA y cols. Angiotensin-converting enzyme in the human heart. Effect of the deletion/insertion polymorphism. *Circulation.* 1995, 92 (6); 1387 – 1388.
33. Weeckers L, Bouhanick B, Hadjadj S y cols. Modulation on renal response to ACE inhibition by ACE insertion/deletion polymorphism during hyperglycemia in normotensive, normoalbuminuric Type I diabetic patients. *Diabetes.* 2005, 54 (10); 2961 – 2967.
34. Ng DP, Tai BC, Koh D, Tan KW, Chia KS. Angiotensin-I converting insertion/deletion polymorphism and its association with diabetic nephropathy: a meta-analysis of studies

- reported between 1994 y 2004 and comprising 14,727 subjects. *Diabetologia*. 2005, 48(5), 1008 – 1016.
35. Staesen JA, Wang JG, Ginocchio G y cols. The deletion/insertion of the angiotensina converting enzyme gene and cardiovascular renal risk. *J Hypertens*. 1997, 15(12); 1579 – 1592.
  36. Sarafidis PA, Khosla N, Bakris GL: Antihypertensive therapy in the of proteinuria. *Am J Kidney Dis*. 2007, 49(1); 12 – 26.
  37. Ruggenenti P, Bettinaglio P, Pinares F, Remuzzi G: Angiotensin converting enzyme insertion7deletion polymorphism and renoprotection in diabetic and nondiabetic nephropathies. *Clin J Am Soc Nephrol*. 2008.
  38. Jeunemaitre X, Soubrier F, Kotelevtsev YV y cols. Molecular basis of basis of human hypertension: role of angiotensinógeno. *Cell*. 1992, 71 (1), 169 – 180.
  39. Kiyak A, Yilmaz A, Turhan P, y cols. Unilateral multicystic dysplastic kidney: single-center experience. *Pediatr Nephrol* (2009) 24:99–104
  40. Zhu X, Bouzekri N, Southam L, Cooper RS, Adeyemo A, McKenzie CA, et al. Linkage and association analysis of angiotensina I-converting enzyme (ACE)-gene polymorphisms with ACE concentration and blood pressure. *Am J Hum Genet* 2001;68; 1139–48.