

**POLIMORFISMO DEL GEN DE LA ENZIMA CONVERTIDORA DE
ANGIOTENSINA Y RIESGO DE HIPERTENSIÓN ARTERIAL**

SERGIO ANDRES CANCELADO JACOME

**DEPARTAMENTO DE MEDICINA INTERNA
FACULTAD DE SALUD – ESCUELA DE MEDICINA
UNIVERSIDAD INDUSTRIAL DE SANTANDER
BUCARAMANGA
2006**

**POLIMORFISMO DEL GEN DE LA ENZIMA CONVERTIDORA DE
ANGIOTENSINA Y RIESGO DE HIPERTENSIÓN ARTERIAL**

SERGIO ANDRES CANCELADO JACOME

Investigación para optar al título de Especialista en Medicina Interna

DIRECTOR DE PROYECTO

GERMAN GAMARRA HERNANDEZ, MD, MSc.

COINVESTIGADORES

LEONELO BAUTISTA, MD, DrPH.
CLARA INES VARGAS, MD, MSc.
ADRIANA CASTILLO, Bact. MSc.
MARIA ELIZABETH ARDILA, MD.
MYRIAM OROSTEGUI, MSc.

**DEPARTAMENTO DE MEDICINA INTERNA
FACULTAD DE SALUD – ESCUELA DE MEDICINA
UNIVERSIDAD INDUSTRIAL DE SANTANDER
BUCARAMANGA
2006**

DEDICATORIA

A MI MADRE, QUIEN ME HA INSPIRADO TODA MI VIDA.

AGRADECIMIENTOS

A MIS ABUELITOS, POR SU CARIÑO Y APOYO INCONDICIONAL TODOS ESTOS AÑOS.

A MI ESPOSA VANESSA, POR SU INSISTENCIA Y APOYO, QUE PERMITIO QUE ESTE TRABAJO SE CONCLUYERA.

A ELIZABETH ARDILA, QUIEN ME DIO LA IDEA QUE MOTIVO ESTE TRABAJO.

AL DR GERMAN GAMARRA, POR SU INVALORABLE COLABORACION Y PACIENCIA.

A LA DRA CLARA VARGAS, POR SU VALIOSA ASESORIA.

TABLA DE CONTENIDO

	PAG
1. INTRODUCCION	14
2. JUSTIFICACION	15
3. PREGUNTA	17
4. MARCO TEORICO	18
5. OBJETIVO	22
5.1. Objetivo General	22
5.2. Objetivos Especificos	22
6. MÉTODOS	24
6.1. Diseño	24
6.2. Población a Estudio	24
6.2.1. Definición de Casos	25
6.2.2. Definición de Controles	26
6.2.3. Medida de Exposición	26
6.2.3. Tamaño de la Muestra	27
7. PROCEDIMIENTO	28
7.1. Recolección de Datos	28
7.2. Toma y Procesamiento de Muestras	28
7.3. Genotipificación	28

	PAG
8. ANÁLISIS ESTADÍSTICO	31
9.. ASPECTOS ÉTICOS	32
10. RESULTADOS	33
10.1. Características generales de la población	33
10.2. Distribución del polimorfismo del gen de la ECA	36
10.3. Riesgo no ajustado de hipertensión arterial	39
10.4. Riesgo ajustado de hipertensión arterial	40
10.5. Asociación del genotipo DD con los factores riesgo convencionales	42
11. DISCUSION	45
12. CONCLUSIONES	50
13. RECOMENDACIONES	52
15. REFERENCIAS	53
16. ANEXOS	60

LISTA DE TABLAS

	PAG
TABLA 1. CARACTERISTICAS GENERALES DE LA POBLACION	34
TABLA 2. CARACTERISTICAS GENERALES DE LA POBLACION DISTRIBUIDA EN CASOS Y CONTROLES	35
TABLA 3. CARACTERISTICAS DE LA POBLACION EN PORCENTAJES DISTRIBUIDAS EN CASOS Y CONTROLES	37
TABLA 4. DISTRIBUCION DEL POLIMORFISMO GEN ECA EN CASOS Y CONTROLES	38
TABLA 5. RIESGO NO AJUSTADO DE HTA	41
TABLA 6. RIESGO AJUSTADO DE HTA	43
TABLA 7. ASOCIACION GENOTIPO DD CON FACTORES DE RIESGO CONVENCIONALES	44

LISTA DE FIGURAS

	PAG
FIGURA 1. CARACTERISTICAS GENERALES DE LA POBLACION	38
FIGURA 2. DISTRIBUCION DEL POLIMORFISMO GEN ECA	39

LISTA DE ANEXOS

	PAG
1. INSTRUMENTO RECOLECCION DATOS ESTUDIO CARMEN	61

LISTA DE SIGLAS Y ABREVIATURAS

ACTIV.	Actividad.
ANTEC.	Antecedente.
CARMEN.	Conjunto de acciones para reducción multifactorial de las enfermedades crónicas no transmisibles.
CIE.	Centro de Investigaciones Epidemiológicas UIS.
DM 2.	Diabetes Mellitas tipo 2
ECA.	Enzima Convertidora de la Angiotensina.
ECNT.	Enfermedades crónicas no transmisibles.
FIS.	Física .
FLIAR.	Familiar.
HTA.	Hipertensión Arterial.
IMC.	Índice Masa Corporal.
OPS.	Organización Panamericana de la Salud.
PA.	Presión Arterial.
PAD.	Presión Arterial Diastolita.
PAS.	Presión Arterial Sistólica.
PCR.	Reacción en cadena de la polimerasa.
UIS.	Universidad Industrial de Santander.

RESUMEN

TITULO : POLIMORFISMO DEL GEN DE LA ENZIMA CONVERTIDORA DE ANGIOTENSINA Y RIESGO DE HIPERTENSION ARTERIAL.*

Cancelado SA, Gamarra G.**

PALABRAS CLAVE: Hipertensión Arterial, Enzima Convertidora Angiotensina, Polimorfismo DD.

CONTENIDO

OBJETIVO: Determinar la asociación entre el polimorfismo DD del gen de la ECA con la hipertensión arterial esencial.

DISEÑO: Estudio Poblacional de casos y controles.

LUGAR: Población de Bucaramanga.

POBLACION: 486 pacientes del estudio CARMEN, los casos fueron los sujetos hipertensos, se seleccionó un numero igual de controles.

INTERVENCION: Ninguna

MEDICIONES: Polimorfismo DD del gen de la ECA como factor de riesgo para hipertensión arterial.

RESULTADOS: 255 sujetos con hipertensión arterial, como controles solo 231 individuos por dificultades para obtener la muestra de la totalidad de los sujetos seleccionados. La edad promedio 52.9 años, el 32.5% fueron hombres. El promedio de TAS 133.7 y de TAD 78.8. Promedio de IMC 31.1. El 41,5% de la población realizaba actividad física regularmente, mayor en los controles 47 vs 36%. El antecedente familiar de hipertension en el 51.9%, mas frecuente en los casos 59 vs 43.8%. La prevalencia del polimorfismo DD, DI e II del gen de la ECA en los casos fue de 41.4%, 44.3% y 14.5%, en los controles fue 33.3%, 50.2% y 16.4% respectivamente. En el análisis de regresión logística el polimorfismo DD se asocio con HTA (OR 1.82 IC 95% 1.02-3.32 P 0.04). Otros factores asociados a HTA fueron: antecedente familiar de HTA (OR 1.78 IC 95% 1.21 – 2.62 P 0.03), sobrepeso (OR 1.45 IC 95% 1.02 – 2.34 P 0.03), tabaquismo (OR 3.82 1.39 – 10.43 P 0.03) y raza negra (OR 1.5 IC 95% 1.07 -2.21). La actividad física regular fue factor protector (OR 0.57 IC 95% 0.38 -0.84).

CONCLUSION : El polimorfismo DD del gen de la ECA es un factor de riesgo para presentar hipertensión arterial, Otros factores de riesgo para HTA en esta población son: el sobrepeso, el tabaquismo y la raza negra. La actividad física regular es un factor protector para HTA.

*Trabajo de Investigación.

** Departamento de Medicina Interna. Universidad Industrial de Santander.

SUMMARY

TITLE: ANGIOTENSIN CONVERTING ENZYME (ACE) GEN POLIMORPHISM AND RISK OF HYPERTENSION.*

Cancelado SA, Gamarra G.**

KEY WORDS: arterial hypertension, angiotensin converting enzyme, DD polymorphism.

CONTENT

OBJECTIVES: To determine the association between the DD polymorphism of the angiotensin converting enzyme and the arterial hypertension.

DESIGN: It is case-control population study.

SETTING: Bucaramanga's population.

PARTICIPANTS: 486 patients gather through the CARMEN study, the cases were all the patients with hypertension and an equal number of controls was randomly selected from the same population.

INTERVENTION: none.

MEASUREMENTS: DD polymorphism of the ACE as a risk factor of hypertension.

RESULTS: 255 subjects with hypertension were included. Only 231 subjects were included as controls, due to difficulty in processing the DNA samples of some patients. The mean age was 52.9 years, 32.5% were men. The mean systolic blood pressure was 133.7 and the diastolic blood pressure was 78.8. The mean body mass index was 31.1. 41.5% of the population practiced some kind of regular physical activity, when analyzing case and controls separately the physical activity was higher in controls 47 Vs 36%. The family history of hypertension was present in 51.9% of the subjects, when analyzing cases and controls separately it was higher in the controls 59 Vs 43.8%. The prevalence of the DD, DI and II polymorphisms of the ACE in the cases were 41.4%, 44.3% and 14.5%, in the other side the prevalence of the polymorphisms in controls were 33.3%, 50.2% and 16.4%. In the logistic regression analysis, the DD polymorphism was associated with hypertension (OR 1.82 IC 95% 1.02-3.32 p 0.04). Other factors associated with hypertension were the family history (OR 1.78 IC 95% 1.21 – 2.62 p 0.03), overweight (OR 1.45 IC 95% 1.02-2.34 p =0.03), smoking (OR 3.82 IC 1.39-10.43 p 0.02) and black race (OR 1.5 IC 95% 1.07-2.21). physical activity was associated as a protective factor for hypertension (OR 0.57 IC 95% 0.38-0.84 p 0.006).

CONCLUSION: in the present study DD polymorphism of the ACE gene is a risk factor for suffering hypertension, other risk factor were: overweight, smoking and black race. Physical activity was a protective factor for hypertension in this population.

* Investigation.

** Internal Medicine Department. Universidad Industrial de Santander.

1. INTRODUCCION

La hipertensión arterial es una enfermedad que afecta a un gran número de personas en el mundo, con una gran influencia sobre la morbilidad y mortalidad cardiovascular y cuya patogenia no está clara. Entre los factores que pudieran estar asociados se encuentra la presencia de los polimorfismos de los genes que pertenecen al sistema renina angiotensina aldosterona particularmente el polimorfismo DD en el Gen de la Enzima Convertidora de Angiotensina. El presente estudio se efectuó para establecer si existía asociación entre este polimorfismo y la Hipertensión Arterial.

Poder comprobar esta asociación permitiría una mejor elaboración de programas de prevención, elección más apropiada de terapias farmacológicas y en un futuro manipulación génica a través de la biología molecular.

2. JUSTIFICACION E IMPACTO

En la ciudad de Bucaramanga se efectuó recientemente la Encuesta Basal para el Programa CARMEN (Conjunto de Acciones para la Reducción Multifactorial de las Enfermedades crónicas No transmisibles) en una muestra poblacional de aproximadamente tres mil adultos. En esta encuesta se obtuvo información sobre los factores de riesgo para hipertensión, además de otras enfermedades crónicas no transmisibles (ECNT) así como datos de antropometría y muestras de sangre para diferentes mediciones bioquímicas; con estas muestras se organizó una seroteca que ha permitido almacenar de manera segura y confiable las diferentes alícuotas obtenidas, garantizando su custodia y conservación.

Este estudio buscó establecer la existencia de asociación de los polimorfismos de los genes del sistema renina angiotensina aldosterona particularmente el alelo DD del gen de la ECA y la hipertensión arterial esencial. Esta información es una herramienta valiosa para identificar personas con alto riesgo de hipertensión arterial esencial. La importancia de la identificación de la población a riesgo, es un elemento fundamental en la implementación de programas de prevención.

La prevención de la hipertensión esencial actualmente es posible por medio de estrategias de eficacia probada como la reducción de peso, el aumento de la

actividad física, la reducción de la ingesta de sal y el tratamiento temprano de personas con presión elevada.

Este estudio busco establecer una mejor comprensión del rol de factores genéticos y ambientales en la incidencia de hipertensión arterial y el consecuente planteamiento de nuevas estrategias para prevención e intervención.

3. PREGUNTA

En una población de individuos de la ciudad de Bucaramanga, tienen mas riesgo de presentar hipertensión arterial aquellos que tienen el polimorfismo DD del gen de la enzima convertidora de angiotensina que aquellos que presentan el genotipo DI e II ?

4. MARCO TEÓRICO

Debido a su alta prevalencia en prácticamente todas las poblaciones y su gran impacto sobre la enfermedad cardiovascular, la hipertensión arterial es uno de los principales factores de riesgo para desarrollarla(1). La prevalencia y el impacto de la hipertensión son considerables tanto en países desarrollados (2, 3) como en vías de desarrollo (4, 5). En Estados Unidos la prevalencia de hipertensión es al menos de 24% (3), en Europa del 10.7 al 31.8% (4,5), 20 a 23% en países latinoamericanos (6) y un 20% se ha reportado previamente en Bucaramanga, Colombia (6).

A pesar de su impacto sobre la morbilidad y la mortalidad por enfermedad cardiovascular, es poco lo que se conoce sobre los factores de riesgo para desarrollar HTA. Entre los factores de riesgo mejor documentados se encuentran la ingesta de sodio y de potasio, la distribución de grasa corporal, la resistencia a la insulina, la edad, el sexo y la raza (1, 2); y en los últimos años también han cobrado importancia factores como el tabaquismo y la inflamación crónica. (8). Sin embargo, estos factores de riesgo no explican la gran prevalencia de HTA en prácticamente todas las poblaciones y sólo explican un máximo del 60% de la variabilidad en la PA (9). Esta situación justifica la búsqueda de nuevos factores de riesgo y particularmente de factores sobre los cuales sea posible intervenir a fin de prevenir el desarrollo de la HTA.

Conjuntamente con factores ambientales, distintas variaciones genéticas podrían explicar una proporción importante de la variabilidad de la presión arterial (10). Durante la última década ha habido un creciente interés en el estudio de variaciones comunes en distintos genes, llamadas polimorfismos, como potenciales factores de riesgo para la hipertensión arterial (11,12).

El sistema Renina Angiotensina Aldosterona uno de los principales reguladores de la PA y del equilibrio hidroelectrolítico cuenta entre sus componentes a una serie de proteínas como el Angiotensinogeno, la Renina, la ECA, la Angiotensina II y el receptor de la Angiotensina I. Los genes codificantes de estas proteínas han sido explorados por diferentes investigadores quienes han encontrado que en algunos casos se presentan polimorfismos y en cada uno de ellos tratando de establecer si hay además asociaciones con el desarrollo de la hipertensión esencial.

Una de estas variaciones es el polimorfismo DD del gen de la Enzima Convertidora de Angiotensina (ECA).

El gen de la ECA está ubicado en el cromosoma 17q23 y está caracterizado por un polimorfismo basado en la presencia (I: "*insertion*") o ausencia (D: "*deletion*") de 287 pares de bases de la secuencia repetida Alu en el intron 16. Esto resulta en dos genotipos homocigotos: DD e II, y uno heterocigoto: ID(9). Los niveles celulares y plasmáticos de la ECA son mayores en personas homocigotas para el alelo DD que en las homocigotas para el alelo II, y son intermedios en personas heterocigotas (ID)(13, 14).

La ECA o dipeptidilcarboxipeptidasa I o kininasa II, es una metalopeptidasa que convierte la angiotensina I, un decapeptido inactivo, en angiotensina II, un octapéptido con una poderosa acción vasoconstrictora que estimula la producción de aldosterona y la retención de sodio y agua e induce o modula el crecimiento de las células musculares lisas del vaso sanguíneo y de los cardiomiocitos (11, 15). Además, la ECA corta dos dipéptidos del terminal carboxilo de la bradicinina, suprimiendo sus efectos biológicos (1). La bradicinina es un potente vasodilatador, inhibidor de la proliferación de células musculares lisas arteriolares y antiagregante plaquetario que puede actuar directamente o por medio de la liberación de factores endoteliales, particularmente óxido nítrico y prostacilina (15, 16,17).

Por medio del estímulo a la producción de angiotensina II y de la degradación de la bradicinina, el aumento de la ECA contribuye a un estado crónico de incremento de la resistencia vascular periférica y de la retención de agua y sodio posiblemente asociado a un aumento de la presión arterial (18). El gen de la ECA ha sido vinculado a la hipertensión en ratas con hipertensión espontánea (19, 20) y se ha observado que ratones genéticamente manipulados, heterocigotos para el polimorfismo II tienen niveles de presión arterial 15 a 20 mm Hg por debajo de lo normal (21).

En los últimos años se han publicado numerosos reportes de la asociación entre el polimorfismo del gen de la ECA y la hipertensión esencial (22-29). Los resultados de estos estudios han sido contradictorios. En aras de explicar los resultados contradictorios del efecto del gen de la ECA, se ha postulado que el papel del

polimorfismo del gen de la ECA puede depender de forma importante de la población estudiada y de su constitución genética (30-32).

Además, otros factores genéticos o ambientales podrían encubrir el efecto del gen de la ECA en la población general, sin embargo podrían haber grupos en los cuales el riesgo asociado al polimorfismo DD fuera mayor y clínicamente importante (33).

A pesar de que el efecto de los polimorfismos del gen de la ECA puede ser diferentes en distintas poblaciones no existe ningún estudio publicado de la asociación de estos polimorfismos con la hipertensión esencial en la población latinoamericana. Recientemente el grupo del centro de investigaciones epidemiológicas de la Univesidad Industrial de Santander (CIE) ha estudiado el efecto del polimorfismo DD del gen de la ECA y se ha encontrado que aumenta en 2.0 veces el riesgo de infarto agudo del miocardio en la población de Bucaramanga portadora de esta variante polimórfica (34).

En consecuencia con lo anterior, se propuso llevar a cabo un estudio de casos y controles de tipo poblacional, en una muestra aleatoria de la población de Bucaramanga, con la finalidad de determinar si la presencia de cierto polimorfismo del gen de la ECA o su interacción con otros factores de riesgo, se asocian con la hipertensión arterial.

5. OBJETIVOS

5.1 Objetivo General

Determinar la asociación entre el polimorfismo DD del gen de enzima convertidora de la angiotensina con la hipertensión arterial.

5.2 Objetivos Específicos

- Determinar la prevalencia del polimorfismo del gen de la ECA (genotipos DD, ID, II) en una muestra personas con hipertensión arterial esencial de la población de Bucaramanga (casos).
- Determinar la prevalencia del polimorfismo del gen de la ECA (genotipos DD, ID, II) en una muestra de la población de Bucaramanga, independientemente de su estado de hipertensos o no (controles).
- Comparar la prevalencia del polimorfismo del gen de la ECA en casos y controles.
- Cuantificar la asociación entre niveles de presión arterial y polimorfismo del gen de la ECA.

- Evaluar si un posible efecto del polimorfismo del gen de la ECA interactúa con otros factores de riesgo para hipertensión arterial (edad, sexo, tabaquismo y obesidad).

6. MÉTODOS

6.1 Diseño del estudio

Estudio poblacional de casos y controles.

6.2 Población de Estudio:

Se estudiaron adultos (≥ 18 años) residentes en Bucaramanga, que participaron en una encuesta de factores de riesgo para enfermedades crónicas (35) (Encuesta Basal Programa CARMEN). En el estudio original participaron aproximadamente 3,000 personas escogidas por medio de un muestreo aleatorio estratificado de barrios de estrato 2 y 3, a quienes se les realizó una encuesta verbal, se les practicó un examen físico y se les tomó una muestra de sangre. Se seleccionaron de los estratos 2 y 3 porque el proyecto inicial de la OPS planteaba esta estrategia.

De acuerdo a los resultados preliminares del estudio original (35), se esperaba tener cerca de 240 personas con hipertensión arterial. Una muestra de tamaño similar se escogió al azar de toda la población y sirvió como grupo control.

6.2.1 Definición de casos:

Individuos de ambos sexos, con edades comprendidas entre 18-64 años y que presentaban cifras de PA que los clasificaban como hipertensos o que en el momento de la encuesta se encontraban tomando medicamentos antihipertensivos por orden médica.

Los niveles de presión arterial sistólica (PAS) y diastólica (PAD) en reposo, medidos durante la encuesta original (35), fueron usados para estimar la media poblacional de ambas variables y para calcular la prevalencia de hipertensión arterial. Durante el análisis, grupos con diferentes niveles de tensión arterial se identificaron de acuerdo a las recomendaciones del Sexto Reporte del Comité Conjunto Nacional Sobre la Prevención, Detección y Tratamiento de la Presión Arterial Alta (36). Específicamente, las personas que no estaban tomando medicamentos antihipertensivos eran clasificadas en sujetos con presión óptima (PAS<120 y PAD<80); con presión normal (PAS<130 y PAD<85); con presión normal alta (PAS: 130-139 o PAD: 85-89); hipertensos estadio 1 (PAS: 140-159 o PAD: 90-99); hipertensos estadio 2 (PAS: 160-179 o PAD: 100-109); e hipertensos estadio 3 (PAS \geq 180 o PAD \geq 110). Las personas que estaban tomando antihipertensivos se clasificaron simplemente como hipertensas si en alguna ocasión un médico le ha informado que sufría de presión arterial alta. Una persona que hubiera sido informada en alguna ocasión por un médico como hipertensa,

pero que no estaba recibiendo ningún tipo de tratamiento antihipertensivo (farmacológico o no) era clasificada de acuerdo a su nivel de presión arterial.

6.2.2 Definición de controles

Se escogió una muestra al azar de todos los participantes no hipertensos del estudio original (35) . Se planteo un tamaño de muestra de controles del mismo tamaño de la muestra de casos, estos controles fueron pareados por edad y sexo.

6.2.3 Medida de la exposición

En la encuesta original se obtuvo una entrevista verbal, se hizo un examen físico y se obtuvo una muestra de sangre para pruebas bioquímicas y estudios genéticos(39). Durante la entrevista se obtuvo información sobre antecedentes de hipercolesterolemia, diabetes, o hipertensión arterial; uso actual de hipolipemiantes, hipoglicemiantes y antihipertensivos; antecedente de IAM en familiares de primer grado; tabaquismo y sedentarismo. Durante el examen físico se tomó la presión arterial, el peso, la talla, el perímetro de la cintura y el perímetro de la cadera del participante. La muestra de sangre fue usada para determinar niveles de glicemia, colesterol total y triglicéridos y se empleó para identificar los polimorfismos del gen de la ECA.

6.2.4. Tamaño de la muestra

El tamaño de la muestra se calculó tomando en cuenta una prevalencia esperada de polimorfismo DD de 27% (34), con estos datos se determinó que una muestra de 240 casos y 240 controles permitía detectar un riesgo relativo igual o mayor a 1.8, similar a lo reportado en estudios previos, con un nivel de confianza del 95% y un poder del 86%. Sin embargo, dado que el total de hipertensos del estudio original era de 250, se decidió tomar todo el grupo de hipertensos para describir mejor las características de esta población y tomar un nuevo grupo igual de controles.

7. PROCEDIMIENTO

7.1 Recolección de datos

Se tomo la base de datos del programa CARMEN, de donde se obtuvieron la totalidad de los individuos hipertensos (250) y se eligió un numero igual de controles usando el programa STATA comando `sef serd..` Se creo una nueva base de datos en STATA 8.0, con la información pertinente al presente estudio, medidas de PA, resultados de los estudios metabólicos y moleculares realizados a cada paciente, medidas antropométricas y datos demográficos basales.

7.2 Toma y procesamiento de muestras

La toma de la muestra se realizo siguiendo los parámetros establecidos en el proyecto CARMEN. La genotipificación se realizo en el laboratorio de Genética de la Facultad de Salud de la Universidad Industrial de Santander.

7.3 Genotipificación:

Para identificar los polimorfismos de los genes de la ECA, se amplificó el DNA por medio de reacción en cadena de la polimerasa (PCR) y se realizó una electroforesis en gel de agarosa. (37).

En la encuesta original (CARMEN) se tomó una muestra de sangre en un tubo con EDTA y se obtuvo el sobrenadante de leucocitos, que se conservó en tubos eppendorf de 1500 λ a -70° C hasta el momento de la extracción del DNA, el cual se extrajo por medio de la técnica de Chelex al 5% (37-39). La concentración de DNA se midió por absorbancia a 260 nm. Posteriormente se realizó una primera amplificación del DNA por la PCR (37) con dos primers de la región Alu del intron 16 del cromosoma 17q23. Para corregir por la amplificación preferencial del alelo D sobre el alelo I durante la primera amplificación, se hizo una modificación en la temperatura de alineamiento sugerida por Lindpainter (40) y se usaron dos primers adicionales para determinar la presencia del alelo D y del alelo I.

Para amplificar el DNA se usaron dos primers (41) con las siguientes secuencias de oligonucleótidos: 5'CTG GAG ACC ACT CCC ATC ATT TCT 3' y 5' GAT GTG GTC GCC ATC ACA TTG GTC AGA T 3'. Estos oligonucleótidos permiten reconocer inserción o ausencia de las secuencias repetidas Alu, observándose dos fragmentos de 490-190 pares de bases, respectivamente, del intron 16 del gen de la ECA (42).

Para visualizar los resultados se realizó una electroforesis en gel de agarosa al 1.5% a la cual se le agregó bromuro de ethidium, este último se intercala entre las cadenas de DNA y permite la identificación de los alelos después de amplificado el fragmento del gen de la ECA., en el gel se visualizaron

bandas a 190 pb correspondiente al alelo D y bandas a 490 pb correspondiente al alelo I. En la segunda electroforesis en gel de agarosa al 1.5% se aprecio la presencia de una banda a 335 pb indicando la inserción de éste gen.

8. ANALISIS ESTADISTICO

La distribución de factores de riesgo en casos y controles se describió usando medias y proporciones con sus respectivos intervalos de confianza del 95%.

Para estimar el efecto independiente del polimorfismo DD del gen de la ECA sobre la presencia de hipertensión, se realizó un análisis multivariado de regresión logística. Se calcularon razones relativas (odds ratios) (46) y sus intervalos de confianza del 95% (IC 95%) como medidas de efecto.

Para evaluar posibles interacciones entre el genotipo DD y otros factores de riesgo (edad, sexo, obesidad) se construyó un modelo de regresión logística limitada al grupo de los casos, usando el genotipo DD como la variable dependiente (47).

Para investigar el efecto del genotipo sobre los niveles de presión arterial, se usó un modelo de regresión lineal múltiple con presión sistólica y con presión diastólica como variables dependientes. En este modelo se incluyeron tanto casos como controles, pero se excluyeron las personas que estaban tomando medicamentos antihipertensivos. A fin de evitar sesgos, el estado de caso o control se incluyó como una variable independiente en el modelo. Además, se evaluó si el efecto del polimorfismo del gen de la ECA sobre la presión arterial era similar en casos y controles.

9. ASPECTOS ÉTICOS

Este es un estudio de riesgo mínimo, según la resolución 8430 de 1993 del Ministerio de Salud, que establece las normas éticas para la investigación en seres humanos en Colombia.

Todos los participantes dieron su consentimiento informado por escrito, incluyendo la realización de pruebas bioquímicas y genéticas en sus muestras de sangre almacenadas.

Cuenta con la aprobación del Comité de Ética en Investigación de la Facultad de Salud de la Universidad Industrial de Santander y se realizó con datos y muestras ya disponibles, por lo cual no fue necesario solicitar consentimiento informado de los participantes. Sin embargo, las pruebas genéticas se hicieron de forma anónima y los participantes en el estudio original no fueron individualmente identificados.

10. RESULTADOS

Se incluyeron en total 486 pacientes provenientes del estudio CARMEN, de estos 255 fueron casos de hipertensión arterial (HTA) los cuales correspondían al total de hipertensos del estudio original; se seleccionó un numero igual de controles pero solo se pudo analizar el resultado de 231 sujetos por dificultades en la obtención de las muestras a partir de DNA desde las alícuotas guardadas.

10.1 CARACTERISTICAS GENERALES DE LA POBLACION

Las características generales de la población pueden observarse en la tabla 1 y 2. La edad osciló entre 17 y 66 años con un promedio de 51.9. De acuerdo al género el 32.51% correspondieron al sexo masculino. En cuanto a la medición de la presión arterial, se encontró que la presión arterial sistólica osciló entre 86 y 277 con un promedio de 133 mm Hg, los hallazgos con respecto a la presión arterial diastólica mostraron que oscilaba entre 48 y 144 con un promedio de 78 mm Hg. En los paraclínicos tomados se encontró que los valores de colesterol estuvieron en un rango de 106 a 460 con un promedio de 228, el colesterol HDL osciló entre 12 y 73 con un promedio de 42.6, el colesterol LDL estuvo entre 37 y 296 con un promedio de 146, la glicemia estuvo entre 54 y 326 con un promedio de 96. El índice de masa corporal (IMC) osciló entre 21.6 y 40.6 con un promedio de 31,1,

el peso osciló entre 31 y 140 kg con un promedio de 66 kg, mientras que la talla se encontró entre 133 y 185 cmt con un promedio de 156.

TABLA 1. CARACTERISTICAS GENERALES DE LA POBLACION

(n = 463)

VARIABLE	PROMEDIO SD	RANGO
Edad (años)	51.91 +9.14	17 – 66
TAS (mm Hg)	133.79 +26.39	88 – 278
TAD (mm Hg)	78.83 +12.87	48 - 144
IMC	31.32 +7.36	21.67 – 40.60
Peso (Kg)	66.93 + 13.03	31 – 140
Talla (cm)	156.89 +8.66	133 – 185
COL (mg/dl)	228.24 +46.65	106 – 460
COL HDL (mg/dl)	42.63 +9.00	12 – 73
COL LDL (mg/dl)	146.19 +41.15	37 – 296
GLICEMIA (mg/dl)	96.9 +41.12	54 – 326

El 41.5 % de la población realizaba actividad física regularmente. El tabaquismo estaba presente en el 40.6% de los pacientes sin embargo la información sobre este aspecto solo estuvo disponible en 214 de los sujetos encuestados, los demás no respondieron a este punto.

. El antecedente de familiares con hipertensión se encontró en el 51.9% de la población. El antecedente del diagnóstico de Diabetes Mellitus tipo 2 se encontró en el 19.8% de la población, mientras que la hipercolesterolemia en el 43.6%. La raza de la población se encontró en un 42.3% como blanca, en un 56.3% mestiza y en un 1.23% negra.

**TABLA 2. CARACTERISTICAS GENERALES DE LA POBLACION
DISTRIBUIDA EN CASOS Y CONTROLES**

VARIABLE	CASOS (N = 250)			CONTROLES (N = 213)		
	PROM	+SD	RANGO	PROM	+SD	RANGO
EDAD (años)	52.45	+9.11	17 – 66	51.28	+9.15	17 – 66
TAS (mm Hg)	148.47	+25.76	88 – 278	116.63	+13.78	88 – 176
TAD(mm Hg)	85.21	+13.14	48 – 144	71.84	+8.09	52 – 98
IMC	32.18	+7.27	25 – 39	30.47	+7.32	21 – 39
PESO (Kg)	68.43	+13.37	40 – 140	65.17	+12.42	31 – 103
TALLA (cm)	156.76	+8.76	133 – 185	157.05	+8.52	140 – 183
COL (mg/dl)	230.09	+45.94	106 - 460	226.07	+47.47	125 – 384
GLICEMIA (mg/dl)	95.53	+34.82	63 – 279	98.60	+47.47	54 – 326

En la tabla 3 se pueden apreciar las características de la población distribuida en casos y controles. En los paraclínicos tomados se encontró glicemia mayor de 126 mg/dl en el 7.2% de los hipertensos y en el 9.3% de los controles, el colesterol fue mayor de 200 en el 74.8% de los hipertensos y en el 68.5% de los controles. El índice de masa corporal (IMC) fue mayor de 27.5 en el 98.4% de los hipertensos y en el 96.7% de los controles. Figura 1.

10.2 DISTRIBUCION DEL POLIMORFISMO DEL GEN DE LA ECA

La prevalencia del polimorfismo del gen de la enzima convertidora de la angiotensina se encontró en los casos de HTA una prevalencia del polimorfismo DD del 41.1%, del DI del 44.3% y del II del 14.5%, mientras que la prevalencia en los controles fue de 33.3% en el DD, 50.2% en el DI y 16.4% en el II. Tabla 4.

**TABLA 3. CARACTERISTICAS POBLACION EN PORCENTAJES
DISTRIBUIDA EN CASOS Y CONTROLES**

VARIABLE	CASOS (N = 255)	%	CONTROLES (N = 231)	%
SEXO				
FEMENINO	134	68.4	157	67.6
MASCULINO	121	31.6	74	32.3
ANTECEDENTE HTA	150	59.0	101	43.8
ANTECEDENTE DM 2	32	12.8	34	15.0
TABAQUISMO	27/111	24.3	43/103	41.7
RAZA				
BLANCA	97	38.0	109	47.1
MESTIZA	153	60.0	121	52.3
NEGRA	5	2.0	1	0.43
ACTIV FIS REGULAR	92	36	110	47.6
GLICEMIA >126	18	7.2	21	9.3
COL >200	191	74.8	158	68.5
IMC > 27.5	250	98.4	223	96.7

FIGURA 1. CARACTERISTICAS POBLACION

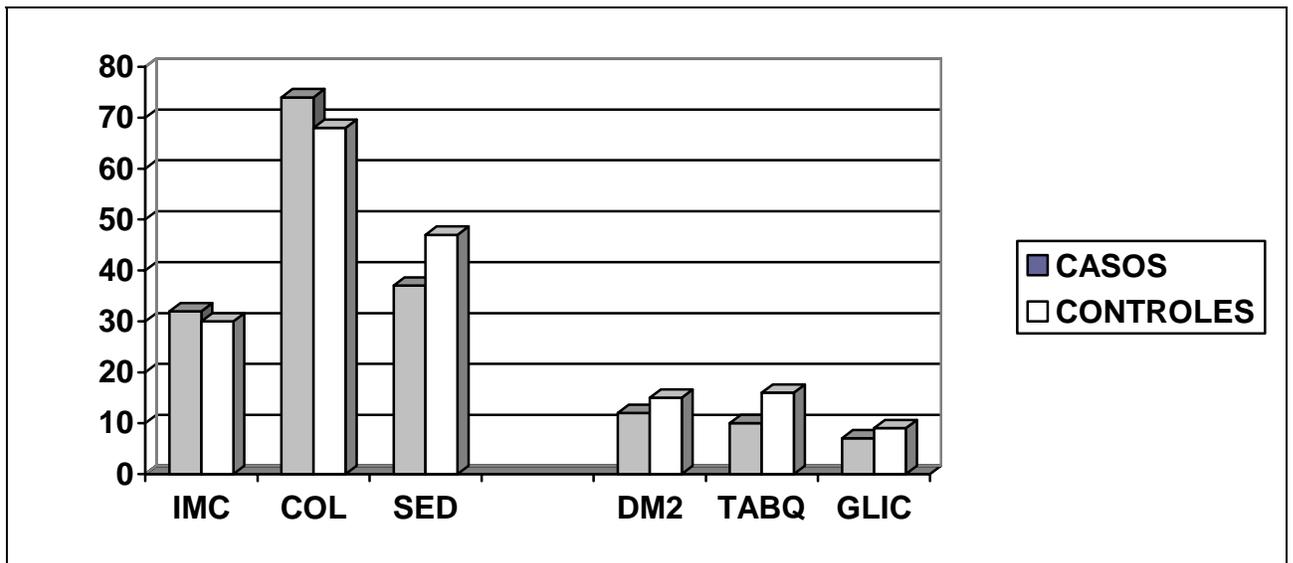
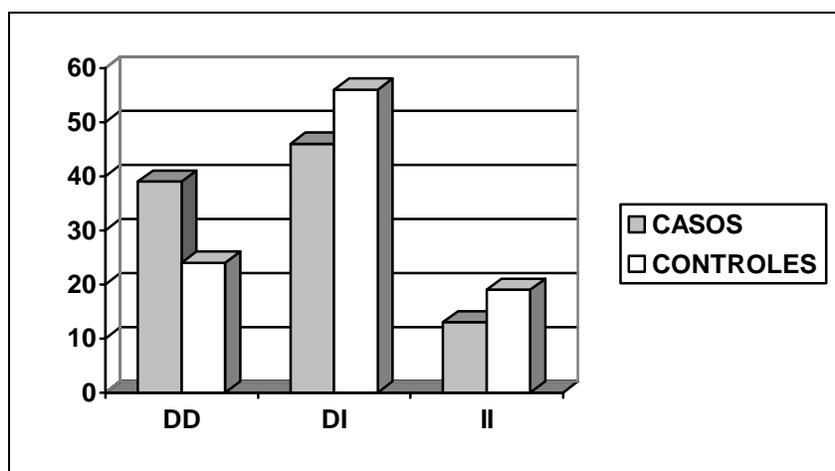


TABLA 4. DISTRIBUCION POLIMORFISMO GEN ECA EN CASOS Y CONTROLES

	CASOS %	CONTROLES %
DD	41.1	33.3
DI	44.3	50.2
II	14.5	16.4

Figura 2. DISTRIBUCION POLIMORFISMO GEN ECA



10.3 RIESGO NO AJUSTADO DE HTA

Se analizó la asociación entre la presencia del genotipo DD y la hipertensión arterial y se encontró que los pacientes con dicho polimorfismo tienen una tendencia de mayor riesgo de presentar hipertensión comparados con los que tienen otros genotipos. (OR 1.4 IC 95% 0.96 - 2.02 P = 0.07). Tabla 5.

Otros factores que demostraron aumentar el riesgo de presentar hipertensión arterial en este estudio fueron el sobrepeso que aumenta el riesgo casi 2 veces (OR 1.48 IC 95% 1.00 – 2.18 P = 0.04), el tabaquismo con OR 2.23 IC 95% 1.24 - 3.99 al igual que la raza blanca mostró un riesgo de 1.5 veces mientras que la raza mestiza 3 veces y la raza negra 4.5 veces. (OR 1.5 IC 95% 1.06 – 2.10 P = 0.02). El antecedente familiar de HTA aumentó el riesgo casi 2 veces (OR 1.73 IC 1.18 - 2.52 P= 0.007).

Se encontró además que la realización de actividad física en forma regular mostró disminución del riesgo. (OR 0.62 IC 95% 0.43 – 0.89 P = 0.03).

Se realizó análisis bivariado de otros factores como la edad, el sexo, el índice de masa corporal, la presencia de diabetes mellitus y dislipidemia y ninguno de estos demostró asociación con la presencia de hipertensión arterial ya que los intervalos de confianza no fueron estadísticamente significativos.

10.4 RIESGO AJUSTADO DE HIPERTENSION ARTERIAL

Para evaluar el efecto independiente del polimorfismo DD del gen de la ECA sobre la incidencia de HTA, se evaluó su efecto ajustado por otros factores de riesgo por medio de regresión logística condicional. Tabla 6. Se encontró que el polimorfismo DD aumentaba el riesgo de HTA casi 2 veces (OR 1.82 IC 95% 1.02 – 3.32) así

TABLA 5. RIESGO “NO AJUSTADO” DE HTA

VARIABLE	OR	IC 95%	P
DD	1.4	0.96 - 2.02	0.07
ID	0.78	0.55 - 1.12	0.19
II	0.86	0.58 – 1.41	0.12
EDAD	1.12	0.83 – 1.51	0.23
SOBREPESO	1.48	1.00 – 2.18	0.04
ANTEC DM 2	1.27	0.73 – 2.20	0.32
ANTEC FLIAR HTA	1.73	1.18 – 2.52	0.03
TABAQUISMO	2.23	1.24 – 3.99	0.03
ACT FIS REGULAR	0.62	0.43 – 0.89	0.03
DISLIPIDEMIA	1.38	0.92 – 2.08	0.35
RAZA	1.49	1.06 – 2.10	0.017

mismo el antecedente familiar de HTA mostró ser un factor de riesgo independiente para HTA con un OR 1.78 IC 95% 1.21- 2.62 igual para el sobrepeso con un OR 1.45 IC 95% 1.02 - 2.34, el tabaquismo OR 3.82 IC 95% 1.30 – 10.43 y la raza OR 1.54 IC 95% 1.07 – 2.21 . Los intervalos de confianza y

OR también fueron estadísticamente significativos para la actividad física regular como factor protector con un OR 0.57 IC 95%0.38 – 0.84.

Otros factores como la DM 2, dislipidemia, edad y el sexo, no mostraron asociación estadísticamente significativa.

10.5 ASOCIACION DEL GENOTIPO DD CON FACTORES DE RIESGO CONVENCIONALES

La regresión logística convencional para analizar el efecto del genotipo DD sobre los factores de riesgo convencionales se muestran en la Tabla 7. No se encontró asociación entre el polimorfismo DD del gen de la ECA con los factores de riesgo convencionales DM 2, dislipidemia, tabaquismo, actividad física regular y antecedente familiar de hipertensión.

TABLA 6. RIESGO “AJUSTADO” DE HTA

VARIABLE	OR	IC 95%	P
DD	1.82	1.02 – 3.32	0.04
ID	1.15	0.65 – 2.12	0.51
EDAD	0.63	0.23 – 1.76	0.23
SOBREPESO	1.54	1.02 – 2.34	0.03
ANTEC DM 2	1.15	0.29 – 4.52	0.54
ANTEC FLIAR HTA	1.78	1.21 – 2.62	0.03
TABAQUISMO	3.82	1.39 – 10.43	0.03
ACT FIS REGULAR	0.57	0.38 – 0.84	0.006
DISLIPIDEMIA	2.08	0.77 – 5.63	0.25
RAZA	1.72	0.68 – 4.36	0.02

**TABLA 7. ASOCIACION GENOTIPO DD CON FACTORES DE RIESGO
CONVENCIONALES**

DD	OR	IC 95%	P
DM 2	1.72	0.91 – 3.26	0.34
DISLIPIDEMIA	0.95	0.61 – 1.48	0.23
ANTEC FLIAR HTA	0.96	0.65 – 1.43	0.15
ACTIFIS REGULAR	0.84	0.56 – 1.26	0.22
TABAQUISMO	0.68	0.35 -1.30	0.36

11. DISCUSION

Los factores de riesgo convencionales no explican la gran prevalencia de HTA, por lo cual se han buscado nuevos factores de riesgo que puedan ser intervenidos; dada la importancia que han tomado los factores genéticos específicamente el polimorfismo DD de la ECA y su posible asociación a la presencia de hipertensión (22,29) se llevo a cabo este estudio para determinar la prevalencia de los diferentes polimorfismos del gen de la ECA y su asociación con otros factores de riesgo para hipertensión arterial en la población de Bucaramanga.

Los factores de riesgo convencionales evaluados en este estudio fueron el sedentarismo, la obesidad, el sexo, la raza y el antecedente familiar de hipertensión.

Dentro de las características generales de la población se encontró que la edad oscilo entre 17 y 66 años con un promedio de 51 años, lo cual es similar al promedio de edad de 57 años encontrado a la investigación realizada para detectar la asociación del polimorfismo del gen de la ECA e HTA en el estudio Framingham, realizado por O'Donnell y cols. (48), mientras que en un estudio japonés con el mismo objetivo realizado por Higaki y cols, el promedio de edad fue 61.8 años. (49) y también similar a lo encontrado en el estudio anteriormente realizado en Bucaramanga, donde el promedio de edad fue de 48.5 años. (6).

De acuerdo al genero el 32.7% pertenecía al genero masculino y la mayoría es decir el 67.2% al genero femenino, mientras que en el estudio de O'Donnell no hubo una diferencia tan marcada entre los dos sexos. (46.6% hombres vs 53.3% mujeres). (48) y en el estudio de Higaki se encontró el sexo masculino en 50.3% y sexo femenino en 45.5%(49); este hallazgo es similar a lo encontrado en el estudio realizado previamente en Bucaramanga en el cual el 39.9% eran hombres y el 60.1% eran mujeres. El antecedente de DM 2 se encontró en el 13.9% de la población, mientras que en el estudio de O'Donnell era del 7.5%.(48). El tabaquismo estaba presente en el 32.6% de la población y en el estudio de O'Donnell la frecuencia fue de 2.3% (48) y en el estudio japonés fue de 21.8%. (49). La mayoría de la población presentaba sobrepeso u obesidad con un IMC promedio de 42.57, lo cual difiere de los estudios de O'Donnell e Higaki en los cuales el IMC promedio era 26.1 y 22.5 respectivamente.

Al evaluar las características de la población separada en casos y controles, se encontró que la historia familiar de hipertensión arterial se encontró en el 59% de los hipertensos vs el 43.8% de los controles, en el estudio de Higaki también predomino este antecedente en los hipertensos (50.3 vs 45.5%) (49). El tabaquismo se encontró en el 10.8% de los casos y en el 16.4%, mientras que el estudio de Higaki estaba presente en el 19.3% de los casos vs 24.4 % de los controles. (49)

En cuanto a la distribución del polimorfismo DD en casos y controles encontramos que se encontraba principalmente en la población de casos (41.1%) y en el 33.3% de los controles, mientras que en el estudio de japonés estaba en el 15.9% de los casos y en el 12.2% de los controles (49) y en el estudio de O'Donnell en un 16.0% de los hipertensos y en el 14.1% de los controles. (48). El polimorfismo DI fue el mas frecuente en la población general y predominó en los controles 50.2% vs 44.3% en los controles, en el estudio japonés se encontró en 44% de los hipertensos y en 44.9% de los controles (49); y en el estudio de O'Donnell en el 22.7% de los hipertensos y en el 26.9% de los casos. (48). El polimorfismo II fue el menos frecuente en este estudio, 14.5% de los casos y 16.4% de los controles, pero en el estudio japonés se encontró en el 40% de los casos y en el 42.8% de los controles (49); y en el estudio de O'Donnell en el 8.8% de los hipertensos y en el 11.1% de los casos(48).

Se evaluó la asociación del genotipo DD con los factores de riesgo convencionales: hipertensión, DM 2, dislipidemia, tabaquismo, sedentarismo y se no se encontró asociación entre ellos.

En el análisis multivariado se observó que el sobrepeso y la raza fueron factores de riesgo independientes para presentar HTA con un OR de 1.48 y 1.49 respectivamente. Igualmente el antecedente familiar de HTA aumentó el riesgo de presentar HTA casi 2 veces. La dislipidemia no mostró asociación estadísticamente significativa. La asociación del tabaquismo coincide con lo

encontrado en el estudio de Niskanen, en el cual el riesgo se aumentaba 2 veces (OR 2.38 IC 1.39-4.08) (8), sin embargo este aspecto no pudo evaluarse en toda la población por no tener los datos completos consignados en los cuestionarios.

Se encontró además que la actividad física regular actúa como factor protector para desarrollar HTA (OR 0.6 IC 0.43 – 0.89), lo cual se ha encontrado también en otros estudios. (2,5)

En este estudio el polimorfismo DD incrementó el riesgo de HTA casi 2 veces en ambos sexos por igual, lo cual difiere de los estudios realizados previamente en los cuales se observó mayor riesgo en hombres con este genotipo, con un OR de 1.7 en el estudio de Higaki (49) y un OR de 1.5 en el trabajo de O'Donnell. (48). En el estudio de Pasquale también se evidenció aumento de riesgo con este genotipo independiente de otros factores de riesgo con una $P=0.0001$ (12).

Esta diferencia puede deberse a que la mayoría de casos (68%) eran del sexo femenino, lo cual demuestra una distribución de hipertensión por sexo en nuestra población diferente a la reportada en la literatura mundial. Sin embargo este hallazgo difiere de lo encontrado en el estudio previo realizado en Bucaramanga en el cual la prevalencia de HTA fue del 25% en hombres y del 18.4% en mujeres, esto puede deberse al tamaño de muestra poblacional que es mucho mayor en el estudio CARMEN. (6,35) Las discrepancias con los estudios norteamericanos y anglosajones pueden deberse a diferencias étnicas propias de nuestra población.

Este estudio asumió diversas dificultades, inicialmente la consecución del presupuesto para procesar las pruebas genéticas el cual demoró su aprobación por Colciencias aproximadamente 2 años, posteriormente el mismo procesamiento y la consecución de las muestras a partir de la seroteca, lo cual también fue dispendioso e incluso no se encontraron finalmente 24 muestras pertenecientes a la población de controles, sin embargo se analizaron los datos con las muestras obtenidas por considerar que esto no afectaría los resultados finales ni el poder del estudio, dado que estos datos faltantes correspondían solo al 4.9% de la población total.

12. CONCLUSIONES

- El polimorfismo DD del gen de la enzima convertidora de Angiotensina (ECA) es un factor de riesgo para presentar hipertensión arterial en la población de Bucaramanga.
- El tabaquismo, el antecedente familiar de HTA, el sobrepeso y la raza son factores de riesgo independiente para hipertensión arterial en la población de Bucaramanga.
- La actividad física regular disminuye el riesgo de presentar hipertensión arterial.
- No se encontró asociación entre el genotipo del gen de la enzima convertidora de la Angiotensina y otros factores convencionales para hipertensión arterial tales como diabetes, dislipidemia y obesidad.

- El polimorfismo DI del gen de la ECA es el mas frecuente en la población de Bucaramanga y es mas frecuente en la población de casos que en la de controles,
- El polimorfismo DD del gen de la ECA es mas frecuente en la población de hipertensos.

13. RECOMENDACIONES

- Identificar a los pacientes sin factores de riesgo convencionales para hipertensión y evaluar el gen de la ECA con el fin de realizar prevención secundaria en los pacientes y probablemente primaria en los familiares de primer grado de consanguinidad.
- Dado que el genotipo es un factor de riesgo para hipertensión, se podría en un futuro evaluar en forma sistemática al mismo tiempo que otros factores de riesgo convencionales con el fin de realizar prevención primaria y secundaria a la población.
- Fortalecer las campañas de abandono del tabaquismo.
- Fortalecer las campañas de educación sobre la importancia de actividad física en forma regular.

14. REFERENCIAS

1. Brownson RC, Remington PL, J.R. D. High Blood Pressure. In: R.C. B, P.L. R, J.R. D, editors. *Chronic Disease Epidemiology*. 2nd ed. Washington, DC: American Public Health Association; 1998. p. 261-277.
2. Whelton PK. Epidemiology of hypertension. *Lancet* 1994;344(8915):101-6.
3. He J, Whelton PK. Epidemiology and prevention of hypertension. *Med Clin North Am* 1997;81(5):1077-97.
4. Shapo L, Pomerleau J and Mckee M. Epidemiology of hypertension and associated cardiovascular risk factors in a country in transition: a population based survey in Tirana city, Albania. *J Epidemiol Community Health* 2003; 57:734-39.
5. Fuentes R, Ilmaniemi N, Laurikainen E, Tuomilehto J, Nissinen A. Hypertension in developing economies: a review of population-based studies carried out from 1980 to 1998. *J Hypertens* 2000;18(5):521-9.
6. Bautista LE, Vera LM, Villamil L, Silva SM, Peña IM, Luna L. Factores asociados a la prevalencia de hipertensión arterial en adultos de Bucaramanga, Colombia. *Salud Pública de México* 2002;44.
7. Hernandez-Hernandez R, Armas-Padilla MC, Armas-Hernandez MJ, Velasco M. Hypertension and cardiovascular health in Venezuela and Latin American countries. *J Hum Hypertens* 2000;14 Suppl 1:S2-5.

8. Niskanen L, Laaksonne D, Nyyssonen K et al. Inflammation, Abdominal Obesity, and Smoking as predictors of hypertension. *Hypertension* 2004; 44:859-65.
9. Kwite-Black A, Jacob H. Gene-Environment interactions. In: Cutler J, Kotchen T, editors. *Hypertension Primer*. Dallas, TX: American Heart Association; 1999. p. 222-223.
10. Havlik RJ, Garrison RJ, Feinleib M, Kannel WB, Castelli WP, McNamara PM. Blood pressure aggregation in families. *Am J Epidemiol* 1979;110(3):304-12.
11. Costerousse O, Danilov S, Alhenc-Gelas F. Genetics of angiotensin I-converting enzyme. 1997;19(5-6):659-669.
12. Pasquale P, Cannizaro S and Paterna S. Does angiotensin - converting enzyme gene polymorphism affect blood pressure? Findings after 6 years follow up in healthy subjects. *Eur J Heart Fail* 2004;6(1):11-6.
13. Rigat B, Hubert C, Alhenc-Gelas F, Cambien F, Corvol P, Soubrier F. An insertion/deletion polymorphism in the angiotensin I-converting enzyme gene accounting for half the variance of serum enzyme levels. *J Clin Invest* 1990;86(4):1343-6.
14. Cambien F, Costerousse O, Tiret L, Poirier O, Lecerf L, Gonzales MF, et al. Plasma level and gene polymorphism of angiotensin-converting enzyme in relation to myocardial infarction. 1994;90(2):669-676.
15. Cambien F. The angiotensin-converting enzyme (ACE) genetic polymorphism: its relationship with plasma ACE level and myocardial infarction. *Clin Genet* 1994;46(1 Spec No):94-101.

16. Murphey LJ, Gainer JV, Vaughan DE, Brown NJ. Angiotensin-converting enzyme insertion/deletion polymorphism modulates the human in vivo metabolism of bradykinin. *Circulation* 2000;102(8):829-32.
17. 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(1):33-9.
18. Reid IA. Vasoactive Peptides. In: Katzung BG, editor. *Basic & Clinical Pharmacology*. 8th ed. New York: Lange Medical Books/McGraw-Hill; 2001.
19. Jacob HJ, Lindpaintner K, Lincoln SE, Kusumi K, Bunker RK, Mao YP, et al. Genetic mapping of a gene causing hypertension in the stroke-prone spontaneously hypertensive rat. *Cell* 1991;67(1):213-24.
20. Hilbert P, Lindpaintner K, Beckmann JS, Serikawa T, Soubrier F, Dubay C, et al. Chromosomal mapping of two genetic loci associated with blood-pressure regulation in hereditary hypertensive rats. *Nature* 1991;353(6344):521-9.
21. Krege JH, John SW, Langenbach LL, Hodgin JB, Hagaman JR, Bachman ES, et al. Male-female differences in fertility and blood pressure in ACE- deficient mice. *Nature* 1995;375(6527):146-8.
22. Zee RY, Lou YK, Griffiths LR, Morris BJ. Association of a polymorphism of the angiotensin I-converting enzyme gene with essential hypertension. *Biochem Biophys Res Commun* 1992;184(1):9-15.
23. Schmidt S, van Hooft IM, Grobbee DE, Ganten D, Ritz E. Polymorphism of the angiotensin I converting enzyme gene is apparently not related to high blood pressure: Dutch Hypertension and Offspring Study. *J Hypertens* 1993;11(4):345-8.

24. Gu XX, Spaepen M, Guo C, Fagard R, Amery A, Lijnen P, et al. Lack of association between the I/D polymorphism of the angiotensin- converting enzyme gene and essential hypertension in a Belgian population. *J Hum Hypertens* 1994;8(9):683-5.
25. Vassilikioti S, Doumas M, Douma S, Petidis K, Karagiannis A, Balaska K, et al. Angiotensin converting enzyme gene polymorphism is not related to essential hypertension in a Greek population. *Am J Hypertens* 1996;9(7):700-2.
26. Asamoah A, Yanamandra K, Thurmon TF, Richter R, Green R, Lakin T, et al. A deletion in the angiotensin converting enzyme (ACE) gene is common among African Americans with essential hypertension. *Clin Chim Acta* 1996;254(1):41-6.
27. Barley J, Blackwood A, Miller M, Markandu ND, Carter ND, Jeffery S, et al. Angiotensin converting enzyme gene I/D polymorphism, blood pressure and the renin-angiotensin system in Caucasian and Afro-Caribbean peoples. *J Hum Hypertens* 1996;10(1):31-5.
28. Frossard PM, Obineche EN, Elshahat YI, Lestringant GG. Deletion polymorphism in the angiotensin-converting enzyme gene is not associated with hypertension in a Gulf Arab population. *Clin Genet* 1997;51(3):211-3.
29. Dengel DR, Brown MD, Ferrell RE, Supiano MA. Role of angiotensin converting enzyme genotype in sodium sensitivity in older hypertensives. *Am J Hypertens* 2001;14(12):1178-84.
30. Pinto YM, van Gilst WH. The ACE gene polymorphism: the good, the bad and the ugly. 1999;43(1):23-24.

31. Agerholm-Larsen B, Nordestgaard BG, Tybjaerg-Hansen A. ACE gene polymorphism in cardiovascular disease: meta-analyses of small and large studies in whites. *Arterioscler. Thromb. Vasc. Biol.* 2000;20(2):484-492.
32. Niu T, Chen X, Xu X. Angiotensin converting enzyme gene insertion/deletion polymorphism and cardiovascular disease: therapeutic implications. *Drugs* 2002;62(7):977-93.
33. Schieffer B, Drexler H. ACE gene polymorphism and coronary artery disease: A question of persuasion or statistical confusion? *Hypertension* 2000;20(2):281-282.
34. Bautista L, Ardila M, Gamarra G, Vargas C. Angiotensin-Converting Enzyme Gene Polymorphism and Risk of Acute Myocardial Infarction in Colombia. *Med Sci Monit* 2004;10(8):CR473-9.
35. Bautista L, Oróstegui M, Vera LM. Prevalencia de Factores de Riesgo para Enfermedades Crónicas No Transmisibles en la Población de Bucaramanga. Encuesta Basal del Programa CARMEN. Bucaramanga; 2000.
36. Health Nlo, Institute NHaB, Program. NHBPE. The Sixth Report of the Joint National Committee on Prevention, Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Pressure. Bethesda, MD; 1997.
37. Budowle B, Smith JAL, Moretti T, DiZinno J. DNA Typing Protocols: Molecular Biology and Forensic Analysis. Washington, D.C.: The Federal Bureau of Investigation; 2002.

38. Saiki RK, Gelfand DH, Stoffel S, Scharf SJ, Higuchi R, Horn GT, et al. Primer-directed enzymatic amplification of DNA with a thermostable DNA polymerase. *Science* 1988;239(4839):487-91.
39. Fernandez-Llama P, Poch E, Oriola J, Botey A, Coll E, Darnell A, et al. Angiotensin converting enzyme gene I/D polymorphism in essential hypertension and nephroangiosclerosis. *Kidney Int* 1998;53(6):1743-7.
40. Lindpaintner K, Pfeffer MA, Kreutz R, Stampfer MJ, Grodstein F, LaMotte F, et al. A prospective evaluation of an angiotensin-converting-enzyme gene polymorphism and the risk of ischemic heart disease. *N. Engl. J* 1995;332(11):706-711.
41. Tiret L, Rigat B, Visvikis S, Breda C, Corvol P, Cambien F, et al. Evidence, from combined segregation and linkage analysis, that a variant of the angiotensin I-converting enzyme (ACE) gene controls plasma ACE levels. *Am J Hum Genet* 1992;51(1):197-205.
42. Nakai K, Itoh C, Miura Y, Hotta K, Musha T, Itoh T, et al. Deletion polymorphism of the angiotensin I-converting enzyme gene is associated with serum ACE concentration and increased risk for CAD in the Japanese. *Circulation* 1994;90(5):2199-202.
43. Budowle B SJ, Moretti T, DiZinno J. *DNA Typing Protocols: Molecular Biology and Forensic Analysis*. The Federal Bureau of Investigation, Washington, D.C 2002.
44. Kotelevtsev Y. V CE, Corvol P, Soubrier F. Dinucleotide repeat polymorphism in the human gene. *Nucleic Acids Res.* 1991;19:6978.

45. Encyclopedia of Biostatistics. New York: John Wiley & Sons; 1998.
46. Bautista LE. ["Razon relativa" and "tasa relativa" as translations of odds ratio and hazard ratio]. Bol Oficina Sanit Panam 1995;119(3):278-82.
47. Begg CB, Zhang ZF. Statistical analysis of molecular epidemiology studies employing case- series. Cancer Epidemiol Biomarkers Prev 1994;3(2):173-5.
48. O`Donnell C, Lindpaintner K, Larson M et all. Evidence for association and gene linkage of the angiotensin - converting enzyme locus with hypertension and blood presure in men but not in women in the Framingham Heart Study. Circulation 1998;97:1766-72.
49. Higaki J, Shunroku B, Katsuya T et all. Deletion allele of angiotensin - convertinhg enzyme gene increase risk of essential hypertension in japanese men. The suita study. Circulation 2000; 101:2060-65.

.

15. ANEXOS

PROGRAMA CARMEN

Prevalencia De Factores De Riesgo Para Enfermedades Crónicas No Transmisibles en la Población de Bucaramanga

MODULO 1: IDENTIFICACIÓN

Formulario No. _____

Individuo ____/____/____/____/____/____

1. ¿Fue la entrevista realizada? Cod. Encuestador []

1^{er} Visita : Hora: ____:____ día ____ / mes ____ / año ____ SI ____ NO ____

2^{da} Visita : Hora: ____:____ día ____ / mes ____ / año ____ SI ____ NO ____

3^{er} Visita : Hora: ____:____ día ____ / mes ____ / año ____ SI ____ NO ____

2. Si la entrevista no pudo realizarse , indique la razón

La persona se negó a participar	1		La persona no pudo atender en ninguna de las visitas	3	
La persona no estuvo presente en las visitas	2		Otra, cual?	4	

1.1. INFORMACIÓN GENERAL. (Recuerde hacer la introducción Sobre el tema del modulo)

3. Comuna: [] 4. Barrio: [] 5. Mza: [] 6. N° de Casa []

7. Dirección de la Vivienda [] 8. Teléfono []

9. Estrato: [] 10. N° de orden de la persona en el formulario de hogar []

11. Nombre del entrevistado _____

1 ^{er} Nombre	2 ^{do} Nombre	Primer apellido	Segundo apellido (o de casada)
------------------------	------------------------	-----------------	--------------------------------

12. Sexo: Femenino[] Masculino[] 13. Fecha de nacimiento: día ____ / mes ____ / año ____

14. Cuantos años cumplidos tiene Ud? [] (compare con preg. 13 y corrija si es necesario)

15. Tipo de identificación: C.C. C.E. PA. T.I. R.C.

16. Numero de identificación: []

17. Por cuanto tiempo ha estado Ud. viviendo en Bucaramanga? Años [] Meses [] Días []
(Si siempre ha vivido aquí ponga la edad del entrevistado)

18. Por cuanto tiempo ha estado Ud. viviendo en éste barrio? Años [] Meses [] Días []
(Si siempre ha vivido aquí ponga la edad del entrevistado)

1.2. CARACTERÍSTICAS PERSONALES

19. Color de piel (desde la percepción del Encuestador) ¿Cuál de las siguientes opciones describe mejor al entrevistado?

Blanco	1		Negro	4		Asiático u Oriental	6	
Mestizo	2		Indígena	5		Otros	7	
Mulato	3							

20. ¿Cuál es su estado civil actualmente?

Soltero(a)	1		Viudo(a)	3		Unión Libre	5	
Casado(a)	2		Divorciado(a)	4		Separado(a)	6	

21. ¿Sabe Ud. leer.?

SI 1 [] NO 2 []

22. ¿Sabe escribir?

SI 1 [] NO 2 []

OBSERVACIONES GENERALES: _____

34. ¿ A cual entidad de salud está (estaba) afiliado?

Administradora del régimen subsidiado (ARS)	1	
Empresa Promotora de Salud (EPS)	2	
Empresa de medicina prepagada	3	
Otros sistemas de Seguridad Social	4	

Es vinculado	5	
Opciones 2 y 3	6	
Otras, Cuales?	7	

35. ¿ Nombre de la entidad de salud a la cual está (estaba) afiliado? (Si no recuerda o no sabe pase a pregunta 36)

NOMBRE _____

1.5. PERCEPCIÓN DEL ESTADO DE SALUD (Recuerde hacer la introducción Sobre el tema)

36. ¿Asistió Ud. a consulta con un médico en el último año?

SI 1

NO 2 Pase a 38

No sabe /No recuerda 98 Pase a 38

37. ¿Porqué razón asistió usted a consulta con un médico el último año?

Se sintió enfermo	1	
Control médico general	2	
Accidente de trabajo	3	

Otro tipo de accidente	4	
Herida de arma	5	
Embarazo	6	

Otro, cual?	7	
No sabe / No recuerda	98	

38. Durante los últimos 12 meses, ha estado hospitalizado?

SI 1

NO 2 Pase a 40

39. ¿Cuál fue la razón por la cual Ud. estuvo hospitalizado en el último año?

Embarazo	1	
Cirugía programada	2	
Enfermedad mental	3	

Enfermedad no mental	4	
Accidente de trabajo	5	
Otro tipo de accidente	6	

Herida de arma	7	
Otro, cual?	8	

40. Durante el último mes, ¿Estuvo Ud. enfermo, tuvo algún accidente, algún problema de salud u odontológico?

SI 1

NO 2 Pase a 42

41. ¿Qué problema de salud tuvo el último mes?

Enfermedad mental	1	
Enfermedad no mental	2	
Accidente de trabajo	3	

Otro tipo de accidente	4	
Heridas por armas	5	
Problemas odontológicos	6	

Otro, cual?	7	
-------------	---	--

42. ¿La última vez que estuvo enfermo, que hizo en primera instancia para tratar el problema de salud?

Consultó un médico o Institución de salud	1	
Consultó un médico de terapias alternativas	2	
Consultó con promotora o auxiliar de enfermería	3	
Consultó al dependiente de una farmacia o Droguería	4	

Pase a 44

Utilizó remedios caseros	5	
Se automedicó	6	
No hizo nada	7	
Hizo algo diferente a las anteriores	8	

43. ¿Cuál fue la razón principal por la cual Ud. NO solicitó servicios o atención médica

El servicio es malo	1	
Falta de tiempo	2	
Falta de dinero	3	
No confía en los médicos	4	

El centro de atención está lejos	5	
No lo atendieron aunque solicite el servicio	6	
Los horarios no le permiten asistir	7	
Hay que hacer muchos trámites	8	

No le resuelven los problemas	9	
Otro, Cual?	10	

44. ¿Cómo cree es su estado de salud en general ?

Excelente	1	
Buena	2	

Regular	3	
Mala	4	

45. ¿Hace cuanto tiempo visitó usted a un médico por última vez? (No sabe/no recuerda gg) Años [] Meses [] Días []
(Si es menos de 1 año o menos de 1 mes = 0)

46. ¿Ha tomado algún medicamento en las últimas dos semanas?

SI 1

NO 2

Pase a Módulo 2

47. ¿Que medicamentos a tomado? (Solicite y registre los medicamentos que la persona ha tomado en las últimas dos semanas)

Nombre genérico de medicamento

Nombre comercial del medicamento

- a. _____
- b. _____
- c. _____
- d. _____
- e. _____

48. ¿Tiene usted algún tipo de limitación en cualquier tipo de actividad debido algún impedimento o problema de salud?

SI 1

NO 2

49. Alguna vez ha cambiado ud de trabajo, ha dejado de trabajar o ha hecho algún cambio en sus labores domésticas debido a alguna incapacidad o problema de salud?

SI 1

NO 2

MODULO 2: HISTORIA DE SALUD FAMILIAR (Recuerde hacer la introducción Sobre el tema del modulo)

1. ¿Su mamá tiene o tuvo alguna de estas enfermedades? (No sabe Edad = 98)

ENFERMEDAD	No sabe K	NO K	SI ⇒ continúe	Edad diagnóstico	
IAM (ataque cardiaco)	1	2	3		
ECV (derrame /trombosis)	1	2	3		
HTA (presión alta)	1	2	3		
Angina de pecho (pre-infarto)	1	2	3		SI NO
Diabetes (azúcar)	1	2	3		Usa o usaba a insulina
Cáncer	1	2	3		Sitio u órgano :
Aumento en los niveles de colesterol	1	2	3		
Problemas en los riñones	1	2	3		
Obesidad	1	2	3		

2. ¿ Su papá tiene o tuvo alguna de estas enfermedades? (No sabe Edad = 98)

ENFERMEDAD	No sabe K	NO K	SI ⇒ continúe	Edad diagnóstico	
IAM (ataque cardiaco)	1	2	3		
ECV (derrame /trombosis)	1	2	3		
HTA (presión alta)	1	2	3		
Angina de pecho (pre-infarto)	1	2	3		SI NO
Diabetes (azúcar)	1	2	3		Usa o usaba a insulina
Cáncer	1	2	3		Sitio u órgano :
Aumento en los niveles de colesterol	1	2	3		
Problemas en los riñones	1	2	3		
Obesidad	1	2	3		

3. ¿Alguno de sus hermanos(as) tiene o tuvo alguna de estas enfermedades? (No sabe Edad = 98)

ENFERMEDAD	No sabe K	NO K	SI ⇒ continúe	Edad diagnóstico	No aplica
IAM (ataque cardiaco)	1	2	3		
ECV (derrame /trombosis)	1	2	3		
HTA (presión alta)	1	2	3		
Angina de pecho (pre-infarto)	1	2	3		SI NO
Diabetes (azúcar)	1	2	3		Usa o usaba a insulina
Cáncer	1	2	3		Sitio u órgano :
Aumento en los niveles de colesterol	1	2	3		
Problemas en los riñones	1	2	3		
Obesidad	1	2	3		

4. ¿Otro de sus hermanos tiene o tuvo alguna de estas enfermedades? (No sabe Edad = 98)

ENFERMEDAD	No sabe K	NO K	SI ⇒ continúe	Edad diagnóstico	No aplica
IAM (ataque cardiaco)	1	2	3		
ECV (derrame /trombosis)	1	2	3		
HTA (presión alta)	1	2	3		
Angina de pecho (pre-infarto)	1	2	3		SI NO
Diabetes (azúcar)	1	2	3		Usa o usaba a insulina
Cáncer	1	2	3		Sitio u órgano :
Aumento en los niveles de colesterol	1	2	3		
Problemas en los riñones	1	2	3		
Obesidad	1	2	3		

5. ¿Su padre natural está vivo?

SI 1 Pase a 7
 NO 2
 No recuerda /No sabe 98 Pase a 7

6. ¿ A que edad murió su padre natural? (No sabe edad=98)

7. ¿ Su madre natural está viva?

SI 1 Pase a Modulo 3
 NO 2
 No recuerda /No sabe 98 Pase a Modulo 3

8. ¿ A que edad murió su madre natural? (No sabe edad=98)

Angina de pecho

1. ¿Alguna vez ha sentido dolor o molestias (ardor, o presión) en el pecho?

SI 1 NO 2 Pase a 9

2. ¿Siente ese dolor en el pecho cuando sube una cuesta o camina con rapidez?

SI 1 NO 2 No aplica 99

3. ¿Siente ese dolor cuando camina a paso ordinario en terreno plano?

SI 1 NO 2 No aplica 99

4. ¿Qué hace si el dolor o la molestia le aparece al andar?

Para o camina más despacio 1 Continúa 2 Pase a 7 No aplica 99

5. ¿Si se detiene qué sucede?

Se siente aliviado 1 No se siente aliviado 2 No aplica 99

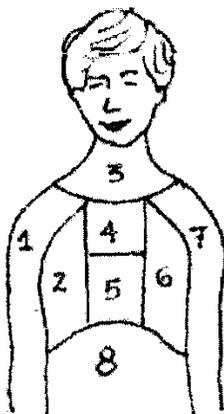
6. ¿Cuánto tiempo tarda en aliviarse?

10 minutos o menos 1 Más de 10 minutos 2 No aplica 99

7. ¿Ha tenido algún dolor fuerte en la parte de adelante del pecho que durara media hora o más?

SI 1 NO 2

8. ¿Señale dónde nota el dolor o la molestia? **Mostrar la figura**
(marque todas las que apliquen)



Claudicación intermitente

9. ¿Siente Ud. Dolor en alguna de las piernas cuando camina?

SI 1 NO 2 Pase a 16

10. ¿Le ha comenzado alguna vez el dolor en las piernas estando de pie o sentado?

SI 1 NO 2

11. ¿Le aparece el dolor cuando sube una cuesta o anda con rapidez?

SI 1 NO 2

12. ¿Le aparece el dolor cuando camina a paso ordinario en un terreno llano?

SI 1 NO 2

13. ¿Si Ud. se detiene, qué sucede con el dolor en las piernas?

Se siente aliviado 1 No se siente aliviado 2 No aplica 99

14. ¿Desaparece el dolor en el término de 10 minutos o menos cuando para de caminar?

SI 1 NO 2 No aplica 99

15. ¿En qué parte de la pierna siente el dolor o molestia?

La pantorrilla 1 Otra parte 2 No aplica 99

16. ¿Ha sentido alguna vez debilidad o parálisis en un lado de la cara, de uno de los brazos o piernas que duran más de 5 minutos?

SI 1 NO 2 No aplica 99

Enfermedad respiratoria

17. ¿Tose Ud. Regularmente la mayoría de los días por tres meses o más consecutivamente durante el año?

SI 1 NO 2 Pase a 21

18. ¿Por cuántos años ha tenido Ud. esta tos? Años
(Menos de 1 año = 00, No sabe=98)

19. ¿Usted expectora flema la mayoría de los días por tres meses o más consecutivamente durante el año?

SI 1 NO 2 Pase a 21

20. ¿Por cuántos años ha tenido Ud. este problema (expectoración de flema)? Años
(Menos de 1 año = 00, No sabe=98)

21. ¿Siente Ud. que le falta la respiración (se ahoga) cuando camina a paso rápido en terreno llano o cuando sube una cuesta ligeramente empinada?

SI 1 NO 2

22. ¿Sin contar cuando Ud. tiene una gripe, ha tenido Ud. silbido en el pecho alguna vez?

SI 1 NO 2 Pase a 27

23. ¿Ha tenido Ud. silbido en el pecho (sibilancia) en alguna ocasión durante los últimos 12 meses?

SI 1 NO 2 Pase a 27

24. ¿Cuántos episodios de silbido en el pecho (sibilancia) ha tenido Ud. en los últimos 12 meses?

25. Durante los últimos 12 meses, ¿Cuántas veces ha tenido Ud. que ir al consultorio de un médico o a la emergencia de una clínica y hospital por uno de estos episodios de silbido en el pecho?

26. ¿Cuántas veces en los últimos 12 meses ha tenido Ud. que ser hospitalizado (dormir en un hospital o clínica por lo menos una noche) por estos episodios de silbido en el pecho?

Hipertensión

27. ¿Cuándo fue la última vez que se midió la presión arterial?

Años Meses Días

28. ¿Alguna vez un medico le ha dicho a Usted que ha tenido o tiene la presión alta?

Si sólo una vez 1 No nunca me lo han dicho 3 Pase a 34
Si, y mas de una vez 2

29. ¿Cada cuánto tiempo se controla su presión arterial?

Años Meses Días

30. ¿En estos momentos está en algún programa o en tratamiento indicado por un profesional de la salud para mantener controlada la presión arterial?

SI 1 NO 2 Pase a 34 No sabe / No recuerda 98 Pase a 34

31. ¿Qué tipo de tratamiento está llevando?

Medicamentos	<input type="text"/> 1	Medicamentos y otro tipo de tratamiento	<input type="text"/> 3
Tratamiento sin medicamentos	<input type="text"/> 2	Ninguno	<input type="text"/> 4

32. ¿Generalmente puede disponer (encuentra en el mercado) los medicamentos que le ha indicado su médico para controlar la presión arterial alta?

Si y siempre	<input type="text"/> 1	Si, pero con mucha dificultad	<input type="text"/> 3
Si, pero con un poco de dificultad	<input type="text"/> 2	No puedo disponer de ellos	<input type="text"/> 4

33. ¿Generalmente puede disponer del dinero o de los medios para poder obtener los medicamentos que le ha indicado su médico?

Si y siempre	<input type="text"/> 1	Si, pero con mucha dificultad	<input type="text"/> 3
Si, pero con un poco de dificultad	<input type="text"/> 2	No puedo disponer de ellos	<input type="text"/> 4

Diabetes

34. ¿Por lo menos una vez en su vida le han medido la glicemia o el azúcar en sangre?

SI 1 NO 2 Pase a 42

35. ¿Cuándo fue la última vez que se midió la glicemia/ azúcar?

Años Meses Días

36. ¿Alguna vez un médico le ha dicho a usted que ha tenido o que tiene de diabetes o azúcar alta en la sangre?

SI 1 NO 2 Pase a 42

37. (SOLO SI EL ENTREVISTADO ES MUJER) ¿Eso ocurrió cuando estaba embarazada?

SI 1 NO 2

38. ¿En estos momentos esta llevando a cabo o haciendo algún programa o tratamiento para mantener controlada diabetes/ glicemia/ azúcar alta en la sangre?

SI 1 NO 2 Pase a 42

39. ¿Qué tipo de tratamiento está llevando?

Medicamentos	<input type="text"/> 1	Medicamentos y otro tipo de tratamiento	<input type="text"/> 3
Tratamiento sin medicamentos	<input type="text"/> 2	No sabe / No recuerda	<input type="text"/> 98

40. ¿Generalmente puede disponer (encuentra en el mercado) los medicamentos que le ha indicado su médico para controlar la diabetes?

Si y siempre	<input type="text"/> 1	Si, pero con mucha dificultad	<input type="text"/> 3
Si, pero con un poco de dificultad	<input type="text"/> 2	No puedo disponer de ellos	<input type="text"/> 4

41. ¿Generalmente puede disponer del dinero o de los medios para poder obtener los medicamentos que le ha indicado su médico?

Si y siempre	<input type="text"/> 1	Si, pero con mucha dificultad	<input type="text"/> 3
Si, pero con un poco de dificultad	<input type="text"/> 2	No puedo disponer de ellos	<input type="text"/> 4

Colesterol

42. ¿Alguna vez en su vida le han medido el colesterol en sangre?

SI 1

NO 2 Pase a Modulo 4

No sabe / No recuerda 98 Pase a Modulo 4

43. ¿Cuándo fue la última vez que se midió el Colesterol?

Años

Meses

Días

44. ¿Alguna vez en su vida un médico le ha dicho a Usted que tiene o tuvo el colesterol alto en la sangre?

SI 1

NO 2 Pase a modulo 4

45. ¿Esta haciendo algún tratamiento para mantener controlado el colesterol?

SI 1

NO 2 Pase a modulo 4

46. ¿ Qué tipo de tratamiento está llevando?

Medicamentos	1
Tratamiento sin medicamentos	2

Medicamentos y otro tipo de tratamientos	3
No sabe / No recuerda	98

MODULO 4: SERVICIO PREVENTIVO DE MUJERES (Recuerde hacer la introducción Sobre el tema del modulo)

1. ¿Alguna vez en su vida Ha usado Ud. píldoras o inyecciones anticonceptivas?

SI 1 NO 2 Pase a 8

2. Nombre Comercial (marcas) : _____

3. ¿A qué edad empezó a usar anticonceptivos tomados o inyectados? Años

4. ¿Por cuántos años usó medicamentos anticonceptivos? Años

5. ¿Actualmente usa medicamentos anticonceptivos?

SI 1 NO 2 Pase a 7

6. Nombre Comercial (marca) : _____ Pase a 8

7. ¿A qué edad dejó de usar medicamentos anticonceptivos? Años

8. ¿Su período menstrual se ha detenido permanentemente (más de 3 meses consecutivos)?

SI 1 NO 2 Pase a 11

9. ¿Por cuál de las siguientes causas se detuvo?

Menopausia	1		Radiación	3		Pase a 11
Histerectomía(cirugía de matriz)	2		Otra, Cual?	4		Pase a 11

10. ¿A qué edad se detuvo su periodo por menopausia? Años

11. ¿Alguna vez ha usado terapia de reemplazo hormonal diferentes a la planificación familiar?

SI 1 NO 2 Pase a 16 No sabe / No recuerda 98 Pase a 16

12. ¿Cuántos años ha usado o usó esta terapia? Años

13. ¿Actualmente usa esta terapia?

SI 1 Pase a 15 NO 2 No sabe / No recuerda 98

14. ¿A qué edad dejó de usar esta terapia? Años

15. ¿Cuáles son los dos medicamentos que más ha usado? (Léale la lista sino los recuerda)

01= Diane-35	11= Meeigyna	21= Gynovin/Gynovin CD	31= System 50 STT (parche)
02= Marvelon	12= Ayerogen	22= Microgynon/Microgynon CD	32= Otros
03= Minulet	13= Cliane	23= Neogynon/Neogynon CD	_____
04= Lindiol	14= Climene	24= Nordette/Nordette 28	_____
05= Ovral	15= Kliogest	25= Cilest/Tricilest	_____
06= Femiane	16= Novergón	26= OrthoNovum 1/35	_____
07= Synovular	17= Primosistón oral	27= Ginedysk 25-50 (parche)	_____
08= Progyluton	18= Noral/Noral 28	28= Trisequens/Trisequens forte	_____
09= Perlutal	19= Gravidiona	29= Estraderm TTS (parche)	_____
10= Progynova	20= Prempak MPA	30= Estrofem/Estrofem forte	_____

Citología vaginal

16. ¿Alguna vez le han hecho una citología vaginal? (Papanicolau)

SI 1 NO 2 Pase a 21 No sabe / No recuerda 98 Pase a 21

17. ¿Hace cuánto tiempo se hizo la última citología? (si se puede solicite el reporte para corroborar) Meses

18. ¿Por qué razón se practicó la última citología vaginal?

Como parte de un examen de rutina	1	
Por algún problema previo o actual (cáncer o lesiones precancerosas)	2	

Por otra causa, Cual? _____	3	
No sabe / No recuerda	98	

19. ¿Cuál fue el resultado de esa citología?

Normal	1		Con algún problema	2		Cuál? _____
--------	---	--	--------------------	---	--	-------------

20. ¿Cada cuánto tiempo se manda hacer su citología?

Más de dos veces al año	1		Cada tres años	5	
Dos veces al año	2		Más de tres años	6	
Cada año	3		No sabe / No recuerda	98	
Cada dos años	4		No quiere responder	97	

Examen de mama

21. ¿Alguna vez se ha hecho el autoexamen del seno?

SI	1		NO	2		Pase a 23
----	---	--	----	---	--	-----------

22. ¿Con que frecuencia se hace usted el autoexamen del seno o mama en el año?

Una vez al mes	1		Nunca	5	
Varias veces al año	2		No sabe / No recuerda	98	
Una vez al año	3				

23. ¿Alguna vez le han realizado un examen clínico del seno por un medico?

SI	1		NO	2		Pase a 26	No sabe / No recuerda	98		Pase a 26
----	---	--	----	---	--	-----------	-----------------------	----	--	-----------

24. ¿Hace cuanto tiempo le realizaron el último examen clínico del seno?

Hace un año o menos	1		Más de 2 años atrás	3	
Entre 1 y 2 años atrás	2		No sabe / No recuerda	98	

25. ¿Por qué razón le fue practicado el último examen clínico de los senos?

Como parte de un examen de rutina	1		Porque había tenido otro problema, Cual? _____	3	
Porque había tenido cáncer	2		No sabe / No recuerda	98	

26. ¿Alguna vez le han hecho una mamografía? (Radiografía de los senos)

SI	1		NO	2		Pase a Modulo 5	No sabe / No recuerda	98		Pase a Modulo 5
----	---	--	----	---	--	-----------------	-----------------------	----	--	-----------------

27. ¿Cuál fue el resultado de su última mamografía?

Normal	1		No sabe / No recuerda	98	
Con algún problema	2		Cuál? _____		

28. ¿Hace cuanto tiempo le realizaron su última mamografía?

Hace un año o menos	1		Más de 2 años	3	
Entre uno y dos años	2		No sabe / No recuerda	98	

29. ¿Por qué razón le fue practicada la última mamografía?

Como parte de un examen de rutina	1		Porque había tenido otro problema en los senos que no era cáncer. Cuál? _____	3	
Porque había tenido cáncer	2		No sabe / No recuerda	98	

MODULO 5: MODULO DE CONSUMO DE TABACO (Recuerde hacer la introducción Sobre el tema del modulo)

1. ¿Usted ha fumado en su vida más de 100 cigarrillos (5 paquetes de 20) o 50 puros, tabacos o chicotes

SI 1 NO 2 Pase a modulo 8

2. ¿Que edad tenia cuando empezó a fumar? Años

3. ¿Fuma actualmente cigarrillos?

SI 1 NO 2 Pase a 6

4. ¿Cuándo fumo su último cigarrillo? Días

5. ¿Cuánto cigarrillos consume al día?

6. ¿Fuma actualmente puros, tabacos o chicotes?

SI 1 NO 2 Pase a 10 si en pregunta 3 respondió NO, sino pase a 9

7. ¿Cuándo fumo su última puro, tabacos o chicotes? Días

8. ¿Cuánto consume en puros, tabacos o chicotes al día?

9. ¿En los últimos 12 mese un medico, le dijo sobre la posibilidad de dejar de fumar?

SI 1 NO 2 No sabe / No recuerda 98

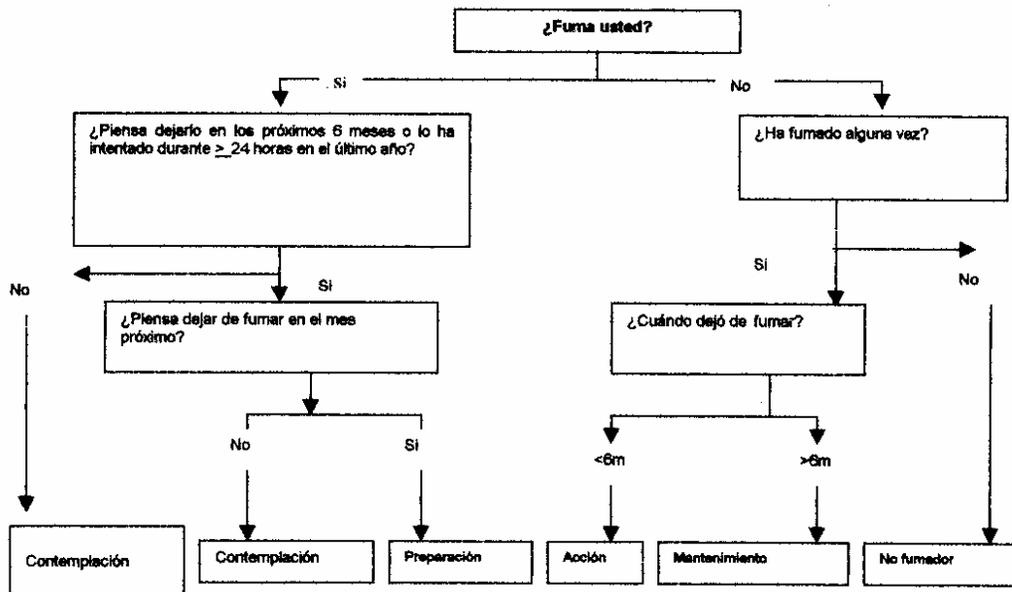
PASE A LA PREGUNTA No. 11

10. ¿Piensa usted dejar de fumar definitivamente?

SI 1 NO 2 No sabe / No recuerda 98

11. Flujograma para determinar la etapa de cambio

FLUJOGRAMA PARA DETERMINAR RAPIDAMENTE LA ETAPA DE CAMBIO



MODULO 6: CONSUMO DE ALCOHOL

1. ¿Alguna vez ha tomado bebidas alcohólicas? (Aguardiente, Cerveza, Whisky, Guarapo)

SI 1 NO 2 Pase modulo 7

2. ¿A qué edad empezó a tomar bebidas alcohólicas? Años

3. ¿Durante el pasado mes ha ingerido por lo menos un trago de las siguientes bebidas alcohólicas: Aguardiente Cerveza, Vino, Whisky, Guarapo, Brandy, etc.?

SI 1 NO 2 Pase a 7 No sabe / No recuerda 98 Pase a 7

4. ¿cuáles bebidas ingirió en el último mes? _____

5. ¿Durante el mes pasado cuantos días a la semana o al mes, en promedio ingirió bebidas alcohólicas?

Días por semana	_____	1	<input type="checkbox"/>	No sabe / No recuerda	_____	98	<input type="checkbox"/>
Días por mes	_____	2	<input type="checkbox"/>				

6. ¿Aproximadamente cuántos tragos en promedio al día ingirió?. Consideremos que un trago es el equivalente a una lata o una botella de cerveza, una copa de vino o un trago de licor

TEST DE CAGE: (7-10)

7. ¿ En el último año Ud. ha sentido alguna vez la necesidad de disminuir la cantidad de alcohol que toma?

SI 1 NO 2

8. ¿ En el último año se ha sentido Ud. molesto por que le critican su manera de beber?

SI 1 NO 2

9. ¿ En el último año se ha sentido alguna vez mal o culpable por su manera de beber?

SI 1 NO 2

10. ¿ En el último año ha tomado alguna vez un trago a primera hora en la mañana para calmar los nervios o quitar el guayabo?

SI 1 NO 2

11. ¿El médico le prohibió tomar bebidas alcohólicas?

SI 1 NO 2 No sabe / No recuerda 98

MODULO 7: ALIMENTACIÓN
Compra de alimentos

1. ¿Con que frecuencia compra sus alimentos?

A. Frutas y verduras		Número de veces		B. No perecederos		Número de veces	
Día	1			Día	1		
Semana	2			Semana	2		
Mes	3			Mes	3		
Año	4			Año	4		

2. ¿En que sitio compra sus frutas y verduras?

Tienda de barrio	1	Otro, cual?	4
Supermercado	2	No aplica	5
Plaza de mercado	3		

3. ¿En que sitio compra sus alimentos no perecederos?

Tienda de barrio	1	Otro, cual?	4
Supermercado	2	No aplica	5
Plaza de mercado	3		

4. ¿Encuentra en el mercado (Tienda, supermercado, plaza) los siguientes grupos de alimentos?

Grupo de alimentos	Siempre	Si, con alguna frecuencia	No nunca
Leguminosas (Frijol, alverja, lenteja)	1	2	3
Frutas	1	2	3
Hortalizas y verduras	1	2	3
Aceites vegetales	1	2	3
Carnes (todas)	1	2	3

5. ¿Generalmente cuenta con el dinero o con los medios para obtener los siguientes grupos de alimentos?

Grupo de alimentos	Siempre	Si, con alguna frecuencia	No nunca
Leguminosas (Frijol, alverja, lenteja)	1	2	3
Frutas	1	2	3
Hortalizas y verduras	1	2	3
Aceites vegetales	1	2	3
Carnes (todas)	1	2	3

Consumo de alimentos

6. ¿Usted consume actualmente suplementos nutricionales? (vitaminas y minerales)

SI 1 NO 2 Pase a 9

7. ¿Cuál suplemento nutricional consume usted? _____

8. ¿Con qué frecuencia consume usted el suplemento nutricional?

Número de veces		Número de veces	
Día	1	Mes	3
Semana	2	Año	4

9. ¿Agrega sal al momento de consumir los alimentos?

Siempre	1	Cuando noto que falta	3
Rara vez	2	Nunca	4

10. ¿Endulza sus bebidas?

Con edulcorantes naturales	1	No endulza	3
Con edulcorantes artificiales	2	No sabe / No recuerda	98

Preparación de alimentos

11. ¿Qué tipo de aceites o grasas usa más regularmente en su casa para cocinar o freír?

Aceite vegetal (líquido)	1	Ninguna en particular	6
Manteca vegetal	2	Cocino sin ningún tipo de aceite o grasa	7
Chicharrones, empella o manteca animal	3	Otro, cual	8
Manteguilla	4	No sabe / No recuerda	98
Margarina	5		

MODULO 8: PESO CORPORAL

1. ¿ Cuando fue la última vez que se peso?

Años Meses

2. ¿Durante el último año, algún profesional de la salud, le ha dicho como esta su peso?

SI 1 NO 2 Pase a 4

3. ¿Qué le dijo la última vez, acerca de cómo estaba su peso?

Normal	1	Exceso	3
Déficit	2	No aplica	99

4. ¿Usted diría que su peso esta.....?

Normal	1	Déficit de peso (Le falta)	3
Exceso (Pasado de peso)	2	No sabe / No recuerda	98

5. ¿Está usted en estos momentos tratando de mantener su peso?

SI 1 NO 2 Pase a 7

6. ¿Qué programa o tratamiento esta llevando en estos momentos, para mantener controlando su peso? (para no aumentar de peso)

Dieta	1	Medicina alternativa	5
Ejercicios	2	Otro, Cual? _____	6
Medicamentos	3		

7. ¿Está usted en estos momentos tratando de perder peso?

SI 1 NO 2 Pase a modulo 9

8. ¿Qué programa está llevando para perder peso?

Dieta	1	Medicina alternativa	5
Ejercicios	2	Otra, Cual? _____	6
Medicamentos	3		

MODULO 9: ACTIVIDAD FÍSICA

1. ¿Hace usted algún tipo de actividad física regularmente?

SI 1 Pase a 3 NO 2

2. ¿Cuales son las razones por las cuales no realiza actividad física regularmente?(selección múltiple)

Falta de tiempo	1	Cansancio debido al trabajo	5
No le interesa/ no le gusta	2	No sabe como realizarlo	6
No hay facilidad o lugar conveniente	3	Otro, Cual?	7
Problemas de salud	4		

3. ¿Cuánto días a la semana camina a ritmo vigoroso al menos durante 10 minutos, para trasladarse de un lugar Días a otro, para practicar deportes o actividades recreativas, o por placer? (No sabe / No responde = 98 y pase a 5)

4. En los días que Ud. camina ¿Cuánto tiempo emplea caminando? Horas Minutos

5. ¿Cuánto días a la semana realiza actividades físicas moderadas al menos durante 10 minutos, como: andar en Días bicicleta, nadar, y otras actividades a un ritmo regular? (No sabe / No responde = 98 , o no hace = 0 y pase a 7)

6. En los días que Ud. hace actividad física moderada ¿Cuánto tiempo emplea haciéndolas? Horas Minutos

7. ¿Cuánto días a la semana realiza actividad física vigorosa al menos durante 10 minutos, como: cavar Días trotar, ciclismo de velocidad, nadar rápido, jugar fútbol,....? (No sabe / No responde = 98 y pase a modulo 10)

8. En los días que Ud. hace actividad física vigorosa ¿Cuánto tiempo emplea haciéndolas? Horas Minutos

MODULO 10: VIOLENCIA

1. ¿Cuántas horas de televisión ve usted?

Durante un día normal de la semana	1	
Durante el fin de semana	2	
No ve televisión	3	

Horas

Horas

2. Pensando en la violencia que existe en la actualidad en la comunidad, ¿cree que la televisión muestra?

Más violencia que la que normalmente existe	1	
Igual violencia de la que existe en realidad	2	

Menos violencia de la que realmente existe	3	
No sabe / No recuerda	98	

3. ¿Le voy a leer unas frases, Por favor dígame si está de acuerdo o no con cada una de ellas?

	Muy de acuerdo	Parcialmente de acuerdo	En desacuerdo	No sabe/No recuerda
Para educar a los niños es necesario el castigo físico	1	2	3	98
Si una mujer le ha sido infiel a su marido, merece que el le pegue	1	2	3	98
Una mujer tiene derecho ha agredir a otra por que le quitó su marido	1	2	3	98
Si las autoridades fallan, la gente tiene el derecho a tomar la justicia por su propia cuenta	1	2	3	98

4. Por favor dígame si esta de acuerdo o en desacuerdo con las siguientes afirmaciones?

	Muy de acuerdo	Parcialmente de acuerdo	En desacuerdo	No sabe/No recuerda
Una persona tiene derecho a matar para defender a su familia	1	2	3	98
Una persona tiene derecho a matar para defender sus propiedades	1	2	3	98
El tener un arma en casa hace que la casa sea más segura	1	2	3	98
Portar un arma hace que una persona esté más segura	1	2	3	98

5. ¿A Usted le pegaban cuando era niño(a)?

SI 1

NO 2

Pase a 7

No sabe / No recuerda 98

Pase a 7

6. ¿Con que frecuencia le pegaban a usted, cuando era niño/a?

Nunca	1	
En pocas ocasiones	2	
Más o menos una vez al mes	3	

Más o menos una vez por semana	5	
Casi todos los días	6	
No sabe / No recuerda	98	

PREGUNTE SI EL ENTREVISTADO TIENE HIJOS, SI NO LOS TIENE LLENE NO APLICA Y SIGA CON PREGUNTA 8

7. ¿Le voy a mencionar algunas situaciones que han podido suceder entre usted y sus hijos, por favor indique cuantas veces le han sucedido en el último mes?

	Casi todos los días	1-2 veces por semana	Alguna vez por mes (< 4)	Nunca, o no en el último mes	No sabe/No recuerda	No aplica
Cuántas veces en el último mes tuvo que castigar usted a su hijo(a)	1	2	3	4	98	99
Cuántas veces en el último mes le gritó con rabia a su hijo	1	2	3	4	98	99
Cuántas veces en el último mes tuvo que darle palmadas, cachetadas, pellizcos o similares	1	2	3	4	98	99
Cuántas veces en el último mes tuvo que pegarle en alguna parte del cuerpo con algún objeto como correa o un palo	1	2	3	4	98	99

8. Las siguientes preguntas se refieren a actos de violencia que le pudieron haber sucedido, Por favor piense en lo que le pasó en los últimos 12 meses para responder

	K ⇒		Cuantas veces	Denuncio alguna vez el hecho		No sabe/No recuerda
	NO	SI		NO	SI	
Alguien le robo a mano armada						98
Usted vio un robo a mano armada a otra persona						98
Le amenazaron para forzarle a cambiar su lugar de residencia, cambiar sus opiniones, quedarse callado respecto a algo a						98
Fue golpeado por otra persona u otras personas						98

9. Por temor a ser víctima de una acción violenta, usted actualmente.....

	Mucho	Poco	Nada	No sabe/No recuerda
Ha limitado los lugares donde va a comprar	1	2	3	98
Ha limitado las actividades de recreación que antes disfrutaba	1	2	3	98
Ha tenido la necesidad de adquirir armas para su auto protección	1	2	3	98
Ha sentido la necesidad de mudarse a otra ciudad o área dentro o fuera del país	1	2	3	98

10. ¿En ocasiones actúa usted de la siguiente manera?

	Mucho	Poco	Nada	No sabe/No recuerda	No aplica
Se niega usted a orientar las tareas escolares de sus hijos	1	2	3	98	99
Castiga usted a sus hijos imponiéndole como sanción el estudio	1	2	3	98	99
Le prohíbe a su hijo asistir a la escuela para que ayude en los quehaceres del hogar y/o para que trabaje	1	2	3	98	99
Asiste usted a las actividades programadas por la escuela o colegio donde acuden sus hijos(as) y se informa de su desempeño escolar	1	2	3	98	99

RECUERDE REVISAR RAPIDAMENTE LA ENCUESTA PARA CERCIORARSE QUE LA DILIGENCIADO EN LA TOTALIDAD DE ACUERDO A LOS FLUJOS DE LA ENCUESTA

De por terminada la entrevista, **AGRADEZCA** la participación de la persona y concerte con ella una cita para la toma de la presión arterial, medidas antropométricas y muestras de sangre, cualquier día de la semana, en los horarios de 6:30 a.m. a 10:00 a.m.

Entregue la tarjeta con la información de la cita y de al participante las siguientes indicaciones:

- El día en que acudirá a la nueva cita debe ir en ayunas (nada diferente de agua desde la noche anterior)
- No debe fumar no tomar café, té o chocolate en las cuatro horas antes de la cita.
- Nosotros le brindaremos un refrigerio tan pronto se tomo la muestra de sangre

¡ De nuevamente las gracias a la persona entrevistada!

OBSERVACIONES. _____
