

RESUMENES:

- Título: Agregación familiar de la hipertensión arterial de etiología genética en un consultorio del Policlínico “19 de Abril”, 2009-2010.
- Autores:
 - Dra. MSc. María Teresa Lemus Valdés
Especialista de Segundo Grado en Genética Clínica
Profesora e Investigadora Auxiliar
Institución: Centro Municipal de Genética Médica, Plaza de la Revolución
Teléfono: 881-2149
Correo electrónico: gamar@infomed.sld.cu
País: Cuba
 - DrCs. José Emilio Fernández-Brito Rodríguez
Especialista de Segundo Grado en Anatomía Patológica
Profesor e Investigador Titular y de Mérito
Institución: CIRAH
Teléfono: 881-4911
Correo electrónico: jfbritto@infomed.sld.cu
País: Cuba
 - DrC. Roberto Lardoezt Ferrer
Especialista de Segundo Grado en Genética Clínica
Profesor Titular
Institución: Centro Nacional de Genética Médica
Teléfono: 208-9991
Correo electrónico: lardgen@infomed.sld.cu
País: Cuba

RESUMEN

Cada día las grandes crisis ateroscleróticas se manifiestan en personas de menor edad, estando demostrada la gran importancia que tiene conocer su estado de salud y su relación con los principales factores de riesgo que la originan. Entre las causas determinantes para el incremento de los valores de la presión arterial, se sabe que tanto los de origen genético como los ambientales desempeñan un importante papel, clasificando como una enfermedad multifactorial.

Se realizó un estudio de casos y controles para demostrar la agregación familiar de etiología genética de los parientes de los hipertensos y sus controles. Se seleccionaron 100 casos con diagnóstico de hipertensión arterial y 200 controles escogidos por densidad de apareamiento de un consultorio del policlínico "19 de Abril". Se realizaron estudios de agregación familiar general y particular, empleando cónyuges y primos hermanos de los casos y los controles. Se calculó la heredabilidad a partir de la correlación parentofilial.

Se demostró que existe agregación familiar genética para la hipertensión arterial, dada por la interacción de un genoma predisponente y su interacción con el ambiente. El hecho de tener un padre hipertenso incrementa la probabilidad de padecerla (OR 8,2), siendo esta menor, a medida que disminuye la proporción de genes en común proveniente de una misma fuente ancestral (OR 7,4 de los hijos; 6,9 de los hermanos y 6,7 de la madre). El valor de la heredabilidad fue 0,36, lo que demuestra que existen otros factores de naturaleza ambiental interactuando con la predisposición, como son la obesidad la dislipidemia y el sedentarismo.

ABSTRACT

Every day atherosclerosis is present in younger people so it is important to be aware of their health status and risk factors for this condition. Genetic source is one of factors which influence in hypertension. Environmental condition also plays a major to quality High Blood Pressure as a multifactorial disease.

A case-control study was carried out to demonstrate familial aggregation of genetic etiology of relative of hypertensive people and control groups. One hundred cases of people diagnosed with High Blood Pressure were select and 200 members of the control group were selected according to density of population around the health facility. General and familial aggregation studies were carried out and particular studies were also carried out in spouses and cousins as members of the control group. Heritability was calculated from parentofilial correlation.

It was demonstrated that genetic familial aggregation hypertension, is caused by the interaction of a predisposing genome and its interaction with the environment. Having a parent with hypertension increases the likelihood of suffering (OR 8.2), being the lowest, with decreasing the proportion of genes in common from the same ancestral source (OR 7.4 for children, 6, 9 siblings and 6.7 of the mother). The value of heritability was 0.36, which shows that there are other factors interacting with

environmental measures predisposition, such as dyslipidemia, obesity and physical inactivity.

TRABAJO COMPLETO:

Título:

AGREGACIÓN FAMILIAR DE LA HIPERTENSIÓN ARTERIAL DE ETIOLOGÍA GENÉTICA EN UN CONSULTORIO DEL POLICLÍNICO “19 DE ABRIL”, 2009-2010.

FAMILIAL AGGREGATION OF HYPERTENSION OF GENETIC ETIOLOGY IN "19 DE ABRIL" POLYCLINIC, 2009-2010.

Dra. MSc. María Teresa Lemus Valdés, DrCs. José Emilio Fernández-Britto Rodríguez, DrC. Roberto Lardoezt Ferrer.

Autores:

- Dra. MSc. María Teresa Lemus Valdés
Especialista de Segundo Grado en Genética Clínica
Profesora e Investigadora Auxiliar
Institución: Centro Municipal de Genética Médica, Plaza de la Revolución
Teléfono: 881-2149
Correo electrónico: gamar@infomed.sld.cu
País: Cuba
- DrCs. José Emilio Fernández-Brito Rodríguez
Especialista de Segundo Grado en Anatomía Patológica
Profesor e Investigador Titular y de Mérito
Institución: CIRAH
Teléfono: 881-4911
Correo electrónico: jfbritto@infomed.sld.cu
País: Cuba
- DrC. Roberto Lardoezt Ferrer
Especialista de Segundo Grado en Genética Clínica
Profesor Titular

Institución: Centro Nacional de Genética Médica

Teléfono: 208-9991

Correo electrónico: lardgen@infomed.sld.cu

País: Cuba

Introducción

Existe una nueva era en la Genética Clínica que se ha ido gestando en los últimos 30 años, y se adentra, en el análisis del componente genético de cada enfermedad y aún de los estados de salud, integrando efectivamente variantes genéticas como factores de riesgo útiles en la estratificación del riesgo individual y familiar.¹

Muchas enfermedades muestran agrupación por familias, sin que estas sigan ningún patrón de herencia conocido. Los ejemplos incluyen varias enfermedades crónicas del adulto. Los factores genéticos y ambientales están implicados en el origen de estas enfermedades, por lo cual se dice que muestran una herencia multifactorial.²

Es conocido que en el mundo en los últimos años, la morbimortalidad por enfermedades comunes del adulto mayor, como las enfermedades derivadas de la aterosclerosis, ha impactado los indicadores y la calidad de vida en todos los países, tanto en países desarrollados como en vías de desarrollo. Son las enfermedades ateroscleróticas la principal causa de muerte en el mundo y según la predicción de la OMS para el 2030 seguirán siendo la primera causa sobre el resto, pues han desplazado a las enfermedades infecciosas.³

La hipertensión arterial constituye un problema de salud pública en todo el mundo por ser causa de discapacidad y muerte, así como el factor de riesgo modificable más importante para la cardiopatía coronaria, enfermedad cerebrovascular, insuficiencia cardíaca congestiva, nefropatía terminal y enfermedad vascular periférica.^{4,5} Su prevalencia en Cuba en el 2010, es de 30% en zonas urbanas y 15% en zonas rurales y La Habana presentó una tasa de prevalencia de 212.8 por mil habitantes.⁶

Las alteraciones genéticas que determinan la aparición de la hipertensión arterial pueden transmitirse de padres a hijos y, con ellas, una alta probabilidad de que las personas portadoras de las mutaciones puedan llegar a desarrollarla. De ahí la necesidad de

realizar un control genético a familias enteras a las que se informa, no sólo de la probabilidad de presentar la hipertensión arterial y de transmitir a su descendencia la predisposición a esta, sino también del pronóstico y estrategias de detección temprana.

Objetivo

El presente estudio parte de la importancia de demostrar el componente genético de la agregación familiar en la hipertensión arterial en familiares de individuos con este diagnóstico y tiene como propósito profundizar en el conocimiento genético de la enfermedad demostrando la agregación familiar de la hipertensión arterial y su componente genético.

Pacientes y Métodos

Se realizó una investigación de casos-controles para estudiar la agregación familiar de hipertensión arterial en familiares de pacientes afectados por esta enfermedad y en familiares de otro grupo de pacientes no hipertensos, en un consultorio médico del policlínico “19 de Abril” del municipio Plaza de la Revolución, provincia La Habana, en el período comprendido entre septiembre de 2009 y octubre de 2010.

El universo lo constituyó la población dispensarizada del policlínico “19 de Abril” al inicio de la investigación en septiembre 2009 que era de 27,545 habitantes, distribuidos en 10,639 familias. De acuerdo con la dirección del policlínico, se decidió realizar el estudio en el área de salud del consultorio médico número 2, donde vivían, 1305 habitantes agrupados en 502 familias en las cuales 689 pacientes estaban diagnosticados hipertensos esenciales.

Se realizó una selección sistemática de elementos muestrales, con selección aleatoria de uno de cada 6 hipertensos que fueron remitidos a la consulta de Genética Clínica, siempre y cuando aceptaran participar en la investigación, resultando 100 hipertensos (*propósitos casos*) y como grupo control 200 personas no hipertensas (*propósitos controles*), del mismo consultorio, según la técnica por densidad de apareamiento, usando como razón 2 controles por cada paciente seleccionado, basándonos en la relación persona, tiempo y espacio, y la conformidad de la persona de participar en la investigación.

Como criterios de inclusión de los propósitos casos se consideraron: tener diagnóstico clínico confirmado de hipertensión arterial esencial, vivir en el área correspondiente al consultorio No. 2 del policlínico “19 de Abril”, resultar seleccionado aleatoriamente (1

caso cada 6 pacientes) y firma del consentimiento informado previa aceptación a participar en la investigación y para los controles: ser un individuo sano, igual sexo que el propósito, edad aproximada a la del propósito, residencia cercana a la del caso y firma del consentimiento informado mostrando estar de acuerdo. A todos se les aplicó una entrevista estructurada y se realizó árbol genealógico de la familia, para disminuir el sesgo de información en algunos casos se entrevistaron a más de un miembro de la familia. Se establecieron en cada familia la totalidad de los parientes, considerando los grados de parentesco y de ellos cuáles están vivos o fallecidos y sanos o enfermo, realizando así un estudio de agregación familiar general de casos y controles, teniendo en cuenta distintas clases de familias según la proporción de genes que comparten.⁷

A partir de la revisión bibliográfica se seleccionaron las variables clínico-epidemiológicas y se procesaron los resultados sobre la base del análisis los que se expresaron en números absolutos y porcentaje. Para el procesamiento de los datos se utilizó: los paquetes estadísticos SPSS 15.0 y STATISTICA 7 para la prueba no paramétrica Ji cuadrado (X^2) por el método de Pearson, en la que se admitió un error de hasta un 5%. En los casos en que se obtuvo una significación estadística inferior al 5% ($p < 0,05$) se calculó: el Riesgo Relativo (RR) cuando se tomaron familiares de casos y controles, o el *Odds Ratio* (OR) cuando se tomó el número de casos y controles, lo que permitió medir el grado de asociación tanto en las familias afectadas como en las no afectadas. En todos los casos se estableció un intervalo de confianza del 95% (IC95%).⁸

Resultados

Las principales características epidemiológicas de los casos y controles estudiados, se muestran en la Tabla 1, donde el sexo predominante fue el femenino, que representó el 62% y 57% para casos y controles, respectivamente. En cuanto a la edad, el grupo de edad más representado entre los casos fue entre 61 y 75 años, con un 31%, y los controles en ese grupo de edad representó el 29.5%, resultados estos que se corresponden además con la prevalencia de hipertensión arterial según grupos de edad publicados en el Anuario Estadístico de Salud de nuestro país correspondiente al año 2010.⁶

El color de la piel que predominó en los casos hipertensos fue el blanco con 71% al igual que en los controles que fue de 76%, el color negro y mestizo de la piel fue el

menos afectado por la hipertensión arterial, en contraste con la bibliografía consultada sobre esta enfermedad.⁹

Según el nivel de escolaridad según casos y controles, predominó en ambos grupos el nivel universitario (33% y 36.5%), seguido del nivel secundaria básica, en correspondencia con la situación de salud cubana en el 2010, en cuanto a la escolaridad de la población general en Cuba, en que la media de la población es de noveno grado.⁶

La tabla 2 muestra la distribución genealógica de todos los familiares de casos y controles, y se relaciona el total de familiares que quedó constituido por 1293 parientes de los casos y 1853 de los controles, para un total de 3146 familiares. De todos los familiares según grado de parentesco, el mayor porcentaje correspondió a los familiares de primer y segundo grado 87.3% y 82.9% para casos y controles respectivamente, de igual manera, la media de parientes fue de 12.9 y 9.2. Los familiares de tercer grado de parentesco presentaron los porcentajes más bajos (12.6 y 16.9%) dado por ser la línea generacional que agrupa a los familiares de mayor edad, como los Bisabuelos.

Teniendo en cuenta que una elevada agregación familiar no prueba la existencia de un factor genético en el origen de la hipertensión arterial, así como una baja agregación tampoco excluye la posibilidad de que el factor genético este presente, se exponen en la Tabla 3, los resultados del análisis de la agregación familiar entre los familiares de primer grado de los casos y controles seleccionados, donde se observa que existe una asociación estadísticamente significativa entre el hecho de tener antecedentes familiares de primer grado afectados, con la probabilidad de ser hipertenso (padre $\chi^2 62,1$ $p=7,5E-9$, madre $\chi^2 50,2$ $p7,7E-11$, hijos $\chi^2 42,3$ $p=1,5E-10$, y hermanos $\chi^2 65,0$ $p=7,5E-11$). El análisis de frecuencia, resulta mayor en el grupo de los casos (57,0%) que en el grupo de los controles (18,1%).

Como se observa en la Tabla 4, los resultados del análisis de la agregación familiar entre los familiares de segundo grado de los casos y controles seleccionados, como parte del estudio de agregación familiar general, se obtienen similares resultados, con altos grados de significación estadística (para los abuelos, tíos y primos hermanos dobles, tanto maternos como paternos) y según el análisis de frecuencia, los porcentajes resultan mayores para los casos (39,6%) que para los controles (7,2%).

En el estudio de agregación familiar general para los familiares de tercer grado (Tabla 5), se encontraron mayores porcentajes en el análisis de frecuencia también a favor de

los casos (10,8%) no así para los controles(3,5%),resultó alta, la significación estadística entre los antecedentes de familiares de tercer grado y la probabilidad de ser hipertenso.

Una vez que se comprobó la asociación estadística entre los antecedentes familiares de HTA y la probabilidad de enfermar con la misma afección, se determinó el riesgo genético de recurrencia, es decir el riesgo de padecer la hipertensión arterial según la predisposición genética, las evidencias entre los familiares de primer grado muestran que el riesgo es mayor para aquellos que presentan el antecedente de un familiar de primer grado afectado, con relación a personas que no presentan el antecedente como se observa en la Tabla 6. Se observa que el riesgo es mayor cuando el familiar afectado es el padre (OR 8,2) y este riesgo disminuye cuando existen hijos, hermanos y madre afectados con OR de 7,4; 6,9; y 6,7 respectivamente.

De modo general, se acepta que la prevalencia de Hipertensión Arterial es mayor en hombres que en mujeres, pero la relación sexo-hipertensión arterial puede ser modificada por la edad. Las presiones arteriales sistólica y diastólica medias son mayores en varones jóvenes que en mujeres, mientras que se invierte la situación por encima de los 50 años en relación con la aparición en la mujer de la menopausia.^{10, 11}

Existe el criterio de que las cifras de presión diastólica, y sobre todo la sistólica, aumentan con la edad. Se ha comprobado que a excepción de algunas sociedades relativamente aisladas (tribus de las tierras altas de Nueva Guinea, nómadas del Desierto de Kalahari, habitantes de los Atolones del Pacífico)¹², la presión arterial promedio tiende a aumentar de manera progresiva a medida que el individuo envejece. Investigaciones realizadas señalan que la avanzada edad constituye el principal factor de riesgo de la hipertensión.¹³ Sin dejar de llamar la atención sobre la hipertensión otras edades fundamentalmente en edades tempranas de la vida.^{14, 15, 16, 17}

El color de la piel blanco mayormente afectado pudiera explicarse a partir de los resultados obtenidos en un estudio en el que se determinó que los cubanos tenemos en el código genético nacional un 73,8 % de herencia caucásica; un 16,8 % de africanos y un 9,4 % de indocubanos y asiáticos. La pesquisa, que se hizo con la colaboración de instituciones británicas sobre 600 personas de entre 65 o más años, demostró que hay individuos de piel blanca que tienen en sus genes hasta un 72% de información de

origen africano, mientras que otros con pieles negras tienen hasta un 85% de herencia europea. Los mestizos o mulatos poseen hasta un 64% de legado genético europeo y un 31% de origen africano, casi dos veces más de europeos que de africanos.¹⁸

Entre los varios tipos de estudios que existen para confirmar la participación de los factores genéticos en el origen de las enfermedades complejas, tenemos los estudios de agregación familiar, que consisten en observar la prevalencia de la enfermedad, en este caso de la hipertensión arterial, en familiares de los casos y controles, pudiendo afirmar que existe agregación, cuando los familiares de los individuos afectados presentan mayor riesgo de padecer la enfermedad que los familiares de los controles. Se debe tener en cuenta que una elevada agregación familiar no prueba la existencia de un factor genético en el origen de la hipertensión arterial, así como una baja agregación tampoco excluye la posibilidad de que el factor genético este presente, en el presente estudio se demuestra una de las características esenciales de las enfermedades multifactoriales como la HTA, que se agrega y por lo tanto su incidencia es mayor en las familias, que en la población general. Estos resultados nos permiten afirmar que probablemente existan factores genéticos incidiendo en la aparición de esta enfermedad, al ser resultados relevantes en todos familiares de primer grado de parentesco.

Las primeras demostraciones epidemiológicas de esta hipótesis en Cuba, las ofrecieron Castillo, Bacallao, Fernández-Britto, Heredero y colaboradores durante investigación realizada entre 1995 y el 1997, corroborando el hecho de que la hipertensión arterial se agrega en familias, estimando el patrón de segregación de una herencia poligénica asociado a un gen mayor autosómico recesivo en algunas familias.^{15, 16}

Estudios internacionales ejemplifican como la agregación familiar puede influenciar las estimaciones de heredabilidad, el estudio de Guo y colaboradores en 1998, cuyo objetivo consistió en verificar la agregación familiar de la hipertensión arterial en familias nucleares de diferentes razas, conocido como Estudio Familiar de la Herencia (*The Heritage Family Study*). En el estudio se demostró que independientemente del sexo, la raza y de la condición de ser progenitor o descendiente, los factores genéticos tuvieron una mayor contribución en el desarrollo de la hipertensión arterial que los factores ambientales y corroboraron la agregación en familias. También de igual manera

se reportó la existencia de agregación familiar en la hipertensión arterial en el estudio GENOA^{19, 20}

Fermino y Seabra en reciente estudio realizado entre familias portuguesas, con el propósito de cuantificar la contribución de los factores genéticos que son responsables de la variación de los valores de la presión arterial en el seno de la familia, examinaron 357 individuos, de ellos 164 progenitores y 203 descendientes, encontrándose familiares afectados, en todos los casos estudiados, fundamentalmente para el primer grado de parentesco.²¹

En el estudio se evidenció que cuando el padre es quien contribuye con su predisposición genética a la hipertensión arterial, la descendencia tiene mayor riesgo que cuando es la madre quien la trasmite, pudiéndose observar que el riesgo disminuye de 8,2 a 6,7. Se puede afirmar que el riesgo atribuible al antecedente familiar es mayor cuando el padre contribuye con su genoma susceptible. Si se valora el riesgo atribuible, se puede inferir que 46 y 39 de cada 100 hipertensos que presentan antecedentes de padre afectado o madre afectada, su hipertensión se debe al antecedente paterno o materno. De manera que si los casos no tuviesen padre enfermo, se reduciría la prevalencia de la enfermedad de 0,63 a 0,17, y si no tuvieran madre afectada se reduciría de 0,54 a 0,15.

En el estudio realizado por Castillo y colaboradores en el año 1997 en Cuba, se enuncia que la probabilidad relativa de padecer hipertensión arterial es 7,8 veces mayor cuando existe una historia familiar paterna o materna de la misma.¹⁵

Las aplicaciones de los resultados del cálculo del riesgo genético en la atención de la salud requieren una serie de estudios que abarcan todas las fases de la investigación, a partir de una evaluación completa de la predicción del riesgo genético. Estudios de casos y controles sólo se utilizan a menudo para identificar las interacciones entre un factor genético y un factor ambiental en el marco del supuesto de ambos factores son independientes en la población. Sin embargo, la interpretación de una asociación estadística entre los factores genéticos y los factores ambientales entre los casos, como evidencia de una interacción mecánica gen-medio ambiente, no es siempre bien comprendida.²²

Conclusiones

En el presente estudio se encontró agregación familiar genética para la hipertensión arterial, con presencia de un genoma predisponente, que interactuando con un ambiente adverso que estimuló el desarrollo de la hipertensión y se demostró una relevante influencia de los antecedentes familiares de primer grado para el riesgo de padecer hipertensión arterial. Pero, a medida que disminuye la proporción de genes que se comparten provenientes de la misma fuente ancestral, el riesgo es menor.

En las enfermedades complejas como la hipertensión arterial, el riesgo familiar no es solo el reflejo de la predisposición genética, es el resultado de complejas interacciones entre esta y las exposiciones ambientales que desencadenan o incrementan el proceso de la enfermedad.

Consideramos que en el país, los estudios epidemiológicos de estrategia familiar en el caso de enfermedades complejas, como la hipertensión arterial, son necesarios para abordar la causalidad de los factores de riesgo de naturaleza genética y no genética, siendo a la vez útiles para establecer nuestros propios modelos de riesgo. Las prioridades futuras se deben centrar en la identificación y el estudio de otros marcadores epidemiológicos de asociación y marcadores moleculares específicos para confirmar mediante análisis de ligamiento, los genes involucrados en el desarrollo de la HTA, específicamente explorando las interacciones gen-gen y gen-ambiente, ya que se identifican factores que resultan importantes en la prevención de la misma, estableciendo intervenciones en los estilos de vida de la población.

BIBLIOGRAFÍA

1. López Farré A. Un mapa genético humano, arma contra la hipertensión. *Clinical Genetics* 2007;48(2):115-118.
2. Turnpenny P, Ellard S. *Emery's Elements of Medical Genetics*. 13 ed; 2007.
3. Alfonzo Guerra, JP, et al. Hipertensión arterial en la atención primaria de salud. La Habana: Editorial Ciencias Médicas, 2010.
4. Farreras-Rozman. *Medicina Interna*. Volumen I. 16 ed. Royce Editores; 2009.
5. Joint National Committee on Prevention, Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Pressure: The Seventh Report of the Joint National Committee on Prevention, Detection, Evaluation and Treatment of High Blood Pressure (JNC-7). 2003; *JAMA*, 189:2560-2572.

6. Anuario Estadístico de Salud en Cuba.2010.Disponible en <http://bvs.sld.cu/anuario>. Consultado: Enero 12, 2011.
7. Gerstman BB. Epidemiology Kept Simple. An introduction to Classic and Modern Epidemiology. New York, Wiley-Liss;1998.
8. Quanhe Y, Muyn J, Koury H. Evolving Methods in Genetic Epidemiology. Epidemiology Reviews. 1997;19(1):33-43.
9. Orduñez P, Bernal JL, Espinosa A, Silva LC y Cooper RS. Origen étnico, Educación y Presión Arterial en Cuba. Ame JI Epidemiol.2005;62:49-56.
10. Álvarez R, Díaz G, Salas I, Lemus ER, Batista R, et al. Temas de Medicina General Integral. Vol 2.La Habana. Editorial Ciencias Médicas; 2001.
11. Medrano J, Cerrato E, Boix R. Cardiovascular risk factors in Spanish population: metaanalysis of cross-sectional studies. Med Clin (Bar) 2005;124(16):606-12.
12. Passalacqua W. Hipertensión Arterial: Manejo Actual y Riesgos (I) Epidemiología y Desafíos.Medwave.2006;6(1)33-39.
13. Barrio JD, Medrano M, Bergareche A, Bermejo F, Díaz J, Gascón J, et al.Prevalence of vascular risk factors among spanish populations aged 70 years and over, as reported in door-to-door studies on neurological diseases. Neurología.2007;22(3):138-46.
14. Castillo J.A, Bacallao J, González JR, Artilles L, Pino A, Fernández-Britto J. E. Tensión arterial, factores socioeconómicos y ambientales en niños de 6-10 años. Rev. Esp. Pediat.1995;51(2):143-48.
15. Castillo J.A, Hidalgo PC, Heredero L, Fernández-Britto JE, Rodríguez L. Factores genéticos involucrados en la génesis de la HTA. Acta Médica.1997;7(1):25-28.
16. Castillo JA, Villafranca O. La hipertensión arterial primaria en edades tempranas de la vida, un reto a los servicios de salud. Rev Cub Inv Bioméd.2009;28(3):147-157.
17. Ducongé Y, Lemus MT, Lardoezt R. Influencia de los factores genéticos y ambientales en el desarrollo de la Hipertensión Arterial en el municipio Plaza de la Revolución en Ciudad Habana.Rev Genética Comunitaria 2009;3(4):26-30.

18. Marcheco B.El Mapa Genético de los cubanos. In; Mapeo e identificación de genes asociados al Trastorno Afectivo Bipolar en familias cubana. Rev Cubana Genet Comunit.2007;1(2):5-6.
19. Guo C, Borecki I, Gagnon J, Bouchard C, Leon AS, Skinner JS, et al. Familial resemblance for resting blood pressure with particular reference to racial differences: preliminary analyses from the HERITAGE Family Study. Hum Biol.1998;70(1):77-90.
20. Daniels PR, Kardia SL, Hanis CL, Brown CA, Hutchinson R, Boerwinkle E, Turner ST; Genetic Epidemiology Network of Arteriopathy study. Familial aggregation of hypertension treatment and control in the Genetic Epidemiology Network of Arteriopathy (GENOA) study. Am J Med.2004;116(10):676-81.
21. Fermino RC, Seabra C, Garganta R, Ribeiro A. Factores genéticos en la agregación familiar de la presión arterial de familias nucleares portuguesas. Arq Bras Cardiol.2009;92(3):41-49.
22. Cecile A, Janssens JW, Ioannidis JP, van Duijn CM, Little J, and Khoury MJ. Strengthening the Reporting of Genetic Risk Prediction Studies:The GRIPS Statement. Ann Intern Med.2011;154:421-425.

Medios necesarios para la presentación:

PC y data show