

Revista Médica del Hospital General de México

Volumen
Volume 66

Número
Number 4

Octubre-Diciembre
October-December 2003

Artículo:

Aspectos genéticos de la hipertensión arterial

Derechos reservados, Copyright © 2003:
Sociedad Médica del Hospital General de México, AC

**Otras secciones de
este sitio:**

-  [Índice de este número](#)
-  [Más revistas](#)
-  [Búsqueda](#)

***Others sections in
this web site:***

-  [Contents of this number](#)
-  [More journals](#)
-  [Search](#)



www.Medigraphic.com



Aspectos genéticos de la hipertensión arterial

Juan Carlos Zenteno,* Susana Kofman-Alfaro*

RESUMEN

La hipertensión es un problema de salud pública que afecta a aproximadamente 25% de la población en sociedades industrializadas y conlleva un riesgo elevado de complicaciones cardiovasculares y renales. En los últimos años, el estudio genético de algunos síndromes hereditarios que causan hipertensión o hipotensión ha permitido definir algunos mecanismos moleculares que regulan la presión sanguínea en el humano. Sin embargo, la hipertensión esencial o primaria, que es la que se presenta en más del 90% de sujetos hipertensos, es causada por una combinación variable de factores genéticos poco conocidos y de factores ambientales. En este trabajo se revisan los datos epidemiológicos y genéticos que han sido identificados recientemente en el estudio de la hipertensión arterial.

Palabras clave: Hipertensión esencial, factores genéticos, genética, herencia, patogénesis.

ABSTRACT

Hypertension is a frequent, chronic, age-related disorder, affecting about 25% of the population in industrialized societies and which often entails debilitating cardiovascular and renal complications. Despite the important role of hypertension as a cause of disease, its pathogenesis remains largely unknown. The application of genetic approaches to rare monogenic (Mendelian) forms of hypertension and hypotension has begun to delineate molecular pathways underlying human blood pressure variation, defining disease pathogenesis and identifying targets for therapeutic intervention. In all cases the pathophysiology is altered net renal salt reabsorption. However the most prevalent form of hypertension is primary or essential hypertension that arises as a complex quantitative trait that is affected by varying combinations of genetic and environmental factors. We reviewed epidemiological and genetic data currently available as well as modern approaches to investigation of hypertension genetics.

Key words: Essential hypertension, genetic factor, genetics, heredity, pathogenesis.

INTRODUCCIÓN

La hipertensión arterial se define como una presión igual o mayor a 140/90 mm Hg. De acuerdo a esta definición, 25% de la población adulta de las sociedades industrializadas está afectada por esta enfermedad.¹ La hipertensión arterial es considerada uno de los desórdenes humanos más comunes y una de las principales causas de enfermedad cardiovascular y renal. Solamente en 10% de los casos de hipertensión se reconoce la causa y es principalmente secundaria a padecimientos renales o a alteraciones vasculares; mientras que el 90% restante de los ca-

sos se clasifica como hipertensión primaria o esencial.² A pesar de los importantes progresos en el entendimiento de los sistemas fisiológicos que regulan la presión sanguínea en el humano, la gran mayoría de los factores genéticos que determinan la variabilidad de la presión arterial permanecen aún desconocidos.³ La presión sanguínea es un rasgo cuantitativo multifactorial que muestra una distribución continua en la población general y, aunque múltiples líneas de evidencia demuestran la importancia de los factores genéticos en la variabilidad de la presión sanguínea, es claro que su impacto en el desarrollo de hipertensión está íntimamente relacionado con factores demográficos y ambientales.

* Servicio de Genética, Hospital General de México-Facultad de Medicina, UNAM.

Factores demográficos: Una característica de las sociedades modernas es el hecho de que las ci-

fras de presión sanguínea aumentan con la edad;⁴ en contraste, en muchas sociedades primitivas no se observa este aumento en la presión sanguínea con la edad.⁵ Sin embargo, cuando estos individuos migran a sociedades modernas, se desarrolla esa característica, que ha sido atribuida a cambios en los hábitos alimenticios, ingesta elevada de sal, vida sedentaria y a estrés psicosocial, entre otros.⁶

Por otra parte, las cifras de presión sanguínea normal son mayores en los hombres que en las mujeres hasta la quinta década de la vida, cuando la prevalencia de hipertensión en mujeres aumenta hasta alcanzar las tasas observadas en el varón.⁶ Este aumento tardío en la incidencia de hipertensión en las mujeres puede deberse a la pérdida de la protección vascular provista por los estrógenos. El aumento de la presión sanguínea también muestra variabilidad étnica y se observa mayor frecuencia de hipertensión en negros que en caucásicos.⁷ En Estados Unidos, la prevalencia de hipertensión en caucásicos es de 23.3% comparada con 32.4% en población de raza negra, lo que representa un aumento de 40%.^{7,8} Estos datos sugieren una predisposición genética de la raza negra a hipertensión; sin embargo, ciertas poblaciones negras que viven en África muestran una muy baja incidencia de hipertensión, lo que sugiere una interacción de factores demográficos y ambientales con los genéticos.⁴

Factores ambientales: El índice de masa corporal (IMC) y la actividad física son los predictores ambientales más importantes de hipertensión. Se ha determinado que existe una relación continua entre presión sanguínea y el IMC.^{9,10} Concordantemente, hay una relación inversa entre la actividad física y el riesgo de hipertensión.¹¹ El aumento de peso y la obesidad contribuyen al desarrollo de hipertensión, ya que promueven la aparición de resistencia a la insulina, que se observa hasta en 50% de pacientes con hipertensión.¹² Sin duda, el factor ambiental más estudiado en hipertensión es la ingesta de sal, ya que se ha demostrado una fuerte correlación entre los índices de excreción de sodio, los niveles de presión arterial y el riesgo de desarrollar hipertensión.⁵ El análisis de poblaciones con consumo muy bajo de sodio ha demostrado que no se presenta el aumento en la presión sanguínea asociado a la edad.¹³ Además, en estudios con chimpancés se ha observado que animales que son sometidos a dietas ricas en sodio presentan aumentos de hasta 33 y 10 mm Hg en la presión sistólica y diastólica, respectivamente, al compararse con animales que permanecieron en dietas con ingesta normal de sodio.¹⁴

Factores genéticos: Los determinantes genéticos de la presión sanguínea han sido tema de estudio extenso por varios años. Durante la década pasada, el estudio de la hipertensión ha dado un giro de los estudios fisiológicos clásicos hacia la genética molecular. La observación de que la hipertensión tiende a ocurrir en familias y que existen grupos étnicos con mayor incidencia de hipertensión sugirió que la enfermedad podría tener una etiología genética.¹⁵ Un aspecto fundamental es identificar si el componente genético en la presión sanguínea (y, por lo tanto, en la hipertensión) está determinado por un número pequeño de genes, cada uno con un efecto importante en la presión arterial final; o si es resultado de la acción conjunta de un número grande de genes cada uno con un efecto muy pequeño. Como se estableció anteriormente, la variabilidad de la presión y de las tasas de hipertensión entre ciertos grupos étnicos indica que en nivel de presión sanguínea es un rasgo heredable. La prevalencia aumentada de hipertensión en sujetos de raza negra (aproximadamente el doble que en blancos) y el curso más severo de esta enfermedad en esta población ha apoyado la hipótesis de que la genética tiene un papel fundamental en la regulación de la presión sanguínea. Por otra parte, los gemelos monocigóticos, que comparten 100% de sus genes, muestran una concordancia significativamente mayor para hipertensión que los gemelos dicigóticos, quienes comparten solamente 50% de su material.¹⁶ Tales estudios de agregación familiar y de tasas de concordancia entre gemelos han permitido establecer que hasta 40% de la variación de la presión sanguínea está determinada genéticamente.¹⁷ De este modo, la presión arterial puede considerarse un rasgo complejo con amplia variación fenotípica, que no sigue un patrón de transmisión hereditario mendeliano clásico (dominante o recesivo), sino que es un rasgo poligénico en el que la interacción de varios genes entre sí y con el ambiente resulta en diferentes fenotipos (variación en los niveles de la presión arterial).³ Dado el enorme impacto médico-social de la hipertensión, el reconocimiento de los genes implicados en la etiología del padecimiento permitirá: 1) Identificar a las personas en riesgo y prescribir estilos de vida saludables que prevengan la aparición de la enfermedad; 2) instaurar nuevos y mejores tratamientos enfocados a las causas moleculares de base más que a aliviar los síntomas; 3) ajustar la medicación de acuerdo al genotipo del sujeto, ya que, en la actualidad, los numerosos fármacos disponibles para el tratamiento de la hipertensión varían en su efectividad de individuo a individuo

y las diferencias genéticas de persona a persona son una causa obvia de estas variaciones en el efecto farmacológico.¹⁸

IDENTIFICACIÓN DE GENES ASOCIADOS A HIPERTENSIÓN

Existen tres estrategias para identificar genes implicados en la hipertensión arterial: estudios de ligamiento (investigación en familias), estudios de asociación (casos y controles) y análisis directo de genes candidatos.³ En los estudios de ligamiento se determina si en familias con hipertensión existe cosegregación de la enfermedad con marcadores genéticos específicos. El fundamento es que si un rasgo es heredable, los pares de hermanos o pares de familiares afectados heredarán alelos idénticos en un locus que contribuya al rasgo. Por lo tanto, la frecuencia con la que los alelos heredados son compartidos por los familiares enfermos es mayor que la esperada por azar.¹⁹ En contraste, en los estudios de asociación la comparación de alelos se realiza entre sujetos enfermos no relacionados y controles sanos. En estos estudios la frecuencia de un alelo en la población se compara entre casos y controles. La asociación puede ser con un polimorfismo, que es una variación genética sin significado funcional conocido, o a una mutación específica con efectos deletéreos en un gen o en su producto (gen candidato). Tanto los estudios de ligamiento como los de asociación a polimorfismos simples o a genes candidato han sido muy útiles en la búsqueda e identificación de variaciones genéticas ligadas fisiopatológicamente a hipertensión arterial en el humano.^{20,21} Un punto particularmente importante es que combinaciones específicas de factores genéticos y/o ambientales pueden resultar en hipertensión en diferentes individuos aun dentro de una misma familia.³

HIPERTENSIÓN ESENCIAL

En la actualidad se desarrollan grandes esfuerzos para identificar cambios genéticos responsables de la variación en la presión sanguínea en la población.²¹⁻²³ Estos estudios se han visto obstaculizados por la complejidad del rasgo, la incapacidad de determinar cuántos genes intervienen en el control de la presión sanguínea en la población general y por la falta de conocimiento de la magnitud del efecto ejercido por cada factor genético. La investigación de genes candidatos por estudios de ligamiento o de asociación ha sugerido la participación de diversos

genes en la variación de la presión sanguínea; sin embargo, los resultados de estos estudios no han sido uniformes cuando se comparan entre poblaciones distintas.²⁴ En los últimos años se han podido identificar variantes alélicas en los genes del angiotensinógeno, enzima convertidora de angiotensina, aducina- α , receptor adrenérgico β 2, subunidad β 3 de la proteína G y de la subunidad β del canal epitelial de sodio en sujetos con hipertensión de tipo esencial.

Enzima convertidora de angiotensina (ECA). La ECA permite la conversión de angiotensina I a angiotensina II, por lo que el gen que codifica a esta enzima es un candidato atractivo en hipertensión. Estudios recientes han demostrado ligamiento genético significativo entre el gen de ECA y la variación de la presión sanguínea en varones.²⁵ Además, un polimorfismo denominado I/D (por inserción/delección) en el intrón 16 del gen se ha relacionado con los niveles circulantes de ECA: el alelo D se asocia a niveles aumentados de la enzima²⁶ y también a enfermedad coronaria e hipertrofia ventricular izquierda.²⁷ Aunque se ha demostrado que los individuos que poseen el genotipo D/D o I/D del polimorfismo de ECA tienen mayores probabilidades de presentar hipertensión que los sujetos con genotipo I/I, el mecanismo por el que esta variante intrónica afecta los niveles de ECA se desconoce.²⁸ El polimorfismo D se ha observado con mayor frecuencia en hipertensos que han tenido un infarto del miocardio y se ha asociado también con un declive más rápido de la función renal y con respuestas reducidas en términos de presión sanguínea y proteinuria en diabéticos tipo I.^{29,30}

Angiotensinógeno. En 1992 se reportó por primera vez el ligamiento entre variantes del gen del angiotensinógeno (AGT) a hipertensión esencial.³¹ Poco después se identificó que la variante M235T del angiotensinógeno se correlacionaba con niveles elevados de AGT y era más frecuente en hipertensos que en controles.³²⁻³⁴ Esta variante del AGT se asocia comúnmente a otro polimorfismo conocido como G-6A, localizado en la región promotora del gen.³⁵ Diversos estudios han demostrado que los individuos que presentan ambas variantes exhiben tasas mayores de hipertensión comparados con grupos control.^{36,37} El gen AGT ha sido el más estudiado en hipertensión esencial y es el más prometedor; sin embargo, la variante M235T del AGT explica sólo una pequeña parte de la variación de la presión sanguínea.

Aducina- α . Hace unos años se identificó que ratas hipertensas (cepa Milán) presentaban una mutación en el gen de la aducina- α , que se traducía en

un aumento de la actividad de la bomba de sodio-potasio en células renales *in vitro*.²³ En el humano se ha identificado una mutación en aducina- α denominada G460W que ha demostrado ser más frecuente en sujetos hipertensos que en controles.^{38,39} Sin embargo, en algunas poblaciones no se ha observado asociación entre variantes de aducina- α e hipertensión esencial.⁴⁰

Receptor adrenérgico $\beta 2$. Además de influir en las respuestas de dilatación arterial a agonistas, los receptores adrenérgicos $\beta 2$ están presentes en el túbulo proximal y el contorneado distal. Estos receptores influyen en la reabsorción tubular de sodio a través de la regulación de la bomba ATPasa de sodio-potasio en la membrana basolateral. Se ha descrito un cambio de arginina a glicina en el codón 16 del gen del receptor adrenérgico $\beta 2$ que parece tener significado funcional ya que se ha asociado a sensibilidad a sal y variación de la presión sistólica.^{41,42} Sin embargo los diferentes estudios no presentan resultados uniformes.⁴³

Subunidad $\beta 3$ de la proteína G. La hipótesis de que las proteínas G podrían estar implicadas en hipertensión esencial fue originada por la observación de que linfoblastos y fibroblastos de sujetos hipertensos esenciales producían señales de transducción aumentadas en estudios *in vitro*.⁴⁴ Recientemente se reportó que la variante C825T del gen de la subunidad $\beta 3$ de la proteína G se asociaba a hipertensión esencial.⁴⁵ Esta variante presenta actividad aumentada en estudios *in vitro*. Entre sujetos hipertensos, este polimorfismo se ha asociado también con obesidad, niveles plasmáticos bajos de renina y sensibilidad a sodio.^{44,46}

Subunidad β del canal epitelial de sodio. En 1996 se describió un polimorfismo de la subunidad β del canal epitelial de sodio sensible a amilorida, denominado T594M.⁴⁷ Esta variante presentaba actividad aumentada en linfocitos de sujetos afroamericanos y en un estudio se encontró que hasta 8% de hipertensos de raza negra presentaban esta mutación, comparado con 2% de sujetos normotensos de la misma raza.⁴⁸ Se ha identificado que la presencia de esta mutación ocasiona menor actividad de renina plasmática, lo que se traduce en una reabsorción aumentada de sodio.

FORMAS MONOGENICAS DE HIPERTENSION

El descubrimiento de mutaciones en genes únicos que causan síndromes asociados a hipertensión o a

hipotensión en humanos ha permitido reconocer que la vía final común de regulación de la presión sanguínea es el manejo renal de sodio.⁴⁹ Los estudios genéticos han confirmado que las mutaciones que originan todas las formas mendelianas o monogénicas de hipertensión o hipotensión convergen en una vía final común: las mutaciones que causan un aumento neto en la reabsorción de sal resultan en hipertensión, mientras que mutaciones que causan pérdida de sal producen hipotensión.^{18,23}

En el *cuadro I* se enlistan los síndromes monogénicos asociados a hipertensión y a hipotensión en el humano, así como su mecanismo hereditario.

HIPERTENSION E HIPERURICEMIA

Aunque la noción general es que la hiperuricemia es un hallazgo asociado y no un factor patogenético en pacientes con hipertensión, existe evidencia de que, al menos en algunos casos, la hiperuricemia precede al desarrollo de hipertensión.^{50,51} Los humanos tienen niveles elevados de ácido úrico sérico como resultado de una mutación en el gen de la enzima urato oxidasa (uricasa) que se produjo en el periodo Mioceno. Esta mutación proporcionó una ventaja de supervivencia debido a la capacidad de la hiperuricemia de mantener estables los niveles de presión sanguínea en condiciones de dieta baja en sal, como las que prevalecían en aquel período.⁵² Por lo tanto, aunque la hiperuricemia proporcionó una ventaja se-

Cuadro I. Síndromes monogénicos asociados a hipertensión y a hipotensión en el humano.

Síndromes monogénicos de hipertensión.

- Aldosteronismo reparable por glucocorticoides (autosómico dominante)
- Síndrome de Liddle (autosómico dominante)
- Síndrome de exceso aparente de mineralocorticoides (autosómico recesivo)
- Pseudohipoaldosteronismo tipo II (autosómico dominante)
- Deficiencia de 11 β -hidroxilasa (autosómico recesivo)
- Deficiencia de 17 α -hidroxilasa (autosómico recesivo)
- Hipertensión-braquidactilia (autosómico dominante)

Síndromes monogénicos asociados a hipotensión

- Pseudohipoaldosteronismo tipo I (autosómico recesivo/autosómico dominante)
- Deficiencia de 21-hidroxilasa (autosómico recesivo)
- Síndrome de Gitelman (autosómico recesivo)
- Síndrome de Bartter (autosómico recesivo)

lectiva a los homínidos tempranos, en la actualidad podría tener un papel fundamental en el desarrollo de hipertensión y de enfermedad cardiovascular.⁵³

CONCLUSIONES FINALES

En los últimos años se han realizado esfuerzos de investigación impresionantes orientados a disecar los factores genéticos implicados en la regulación de la presión arterial normal y en el desarrollo de hipertensión. A pesar de que se han logrado grandes avances notables en el entendimiento de los factores y mecanismos moleculares responsables de ciertos síndromes hereditarios que cursan con hipertensión o hipotensión, la genética de la hipertensión esencial o primaria (por mucho la más prevalente) es aún prácticamente desconocida. Es concebible que la información generada por el proyecto del genoma humano permitirá, en los próximos años, reconocer genes mayores dentro de los numerosos genes requeridos para la homeostasis de la presión arterial.

BIBLIOGRAFÍA

- Mosterd A, D'Agostino RB, Silbershatz H, Sytowsky PA, Kannel WB et al. Trends in the prevalence of hypertension, antihypertensive therapy, and left ventricular hypertrophy from 1950 to 1989. *N Engl J Med* 1999; 340:1221-1226.
- Gharavi A, Lifton RP. The inherited basis of blood pressure variation and hypertension. In: *The metabolic and molecular bases of inherited disease*. New York, NY: McGraw-Hill, 2001; 5399-5417.
- Crook ED. The genetics of human hypertension. *Semin Nephrol* 2002; 22: 27-34.
- Rodriguez BL, Labarthe DR, Huang B, Lopez-Gomez J. Rise of blood pressure with age. New evidence of population differences. *Hypertension* 1994; 24: 779-782.
- Elliot P, Stamler J, Nichols R, Dyer AR, Stamler R et al. Inter-salt revisited: Further analyses of 24-hour sodium excretion and blood pressure within and across populations. Intersalt Cooperative Research Group. *BMJ* 1996; 312: 1249-1253.
- James GD, Baker PT. Human population biology and blood pressure: evolutionary and ecological considerations and interpretations of population studies. In: Laragh JH, Brenner BM (eds). *Hypertension: Pathophysiology, diagnosis and management*. 2a ed. New York: Raven, 1995; 115.
- Burt VL, Whelton P, Roccella EJ, Brown C, Cutler JA et al. Prevalence of hypertension in the US adult population. Results from the Third National Health and Nutrition Examination Survey, 1988-1991. *Hypertension* 1995; 25: 305-313.
- McGee D, Cooper R, Liao Y, Durazo-Arvizu R. Patterns of comorbidity and mortality risk in blacks and whites. *Ann Epidemiol* 1996; 6: 381-385.
- Must A, Spadano J, Coakley EH, Field AE, Colditz G et al. The disease burden associated with overweight and obesity. *JAMA* 1999; 282:1523-1529.
- Huang Z, Willet WC, Manson JE, Rosner B, Stampfer MJ et al. Body weight, weight change, and risk for hypertension in women. *Ann Intern Med* 1998; 128: 81-88.
- Sherman SE, D'Agostino RB, Silbershatz H, Kannel WB. Comparison of past versus recent physical activity in the prevention of premature death and coronary artery disease. *Am Heart J* 1999; 138: 900-907.
- Reaven GM, Lithell H, Landsberg L. Hypertension and associated metabolic abnormalities-The role of insulin resistance and the sympathoadrenal system. *N Engl J Med* 1996; 334: 374-381.
- Hollenberg NK, Martinez G, McCullough M, Meinking T, Passan D et al. Aging, acculturation, salt intake, and hypertension in the Kuna of Panama. *Hypertension* 1997; 29: 171-176.
- Denton D, Weisberg R, Mundy NI, Wickings EJ, Dixon A et al. The effect of increased salt intake on blood pressure of chimpanzees. *Nat Med* 1995; 10: 1009-10016.
- Barlassina C, Lanzani C, Manunta P, Bianchi G. Genetics of essential hypertension: from families to genes. *J Am Soc Nephrol* 2002; 13: S155-164.
- McInhai ML, Shaffer JW, Hines EA. The heritability of blood pressure. An investigation of 200 twin pairs using the cold pressure test. *J Hopkins Med J* 1975; 136: 57-74.
- Mongeau JG. Heredity and blood pressure. *Semin Nephrol* 1989; 9: 208-216.
- Turner ST, Boerwinkle E. Genetics of blood pressure, hypertensive complications, and hypertensive drug responses. *Pharmacogenomics* 2003; 4: 53-65.
- Miura DS. Genetic factors in human hypertension. *Curr Opin Nephrol Hypertens* 1997; 6: 215-218.
- Poch E, González D, Giner V, Brauglat E, Coca A et al. Molecular basis of salt sensitivity in human hypertension. Evaluation of renin-angiotensin-aldosterone system gene polymorphisms. *Hypertension* 2001; 38: 1204-1209.
- Kato N. Genetic analysis in human hypertension. *Hypertens Res* 2002; 25: 319-327.
- Lifton RP. Molecular genetics of human blood pressure variation. *Science* 1996; 272: 676-680.
- Luft FC. Molecular genetics of salt-sensitivity and hypertension. *Drug Metab Dispos* 2001; 29: 500-504.
- Gavras I, Manolis A, Gavras H. Genetic epidemiology of essential hypertension. *J Hum Hypertens* 1999; 13: 225-229.
- O'Donnell CJ, Lindpaintner K, Larson MG, Rao VS, Ordovas JM et al. Evidence for association and genetic linkage of the angiotensin-converting enzyme locus with hypertension and blood pressure in men but not women in the Framingham Heart Study. *Circulation* 1998; 97: 1766-1772.
- Rigat B, Hubert C, Alhenc-Gelas F, Cambien F, Corvol P et al. An insertion/deletion polymorphism in the angiotensin I-converting enzyme gene accounting for half the variance of serum enzyme levels. *J Clin Invest* 1990; 86: 1343-1346.
- Schunkert H, Hense HW, Holmer SR, Stender M, Perz S, Keil U, Lorell B, Riegges GAJ. Association between angiotensin converting enzyme gene polymorphism and left ventricular hypertrophy. *N Engl J Med* 1994; 330: 1634-1638.
- Soubrier F. Blood pressure gene at the angiotensin I-converting enzyme locus: chronicle of a gene foretold. *Circulation* 1998; 97: 1763-1765.
- Cambien F, Poirier O, Lecerf L, Evans A, Cambou JP et al. Deletion polymorphism of the gene for angiotensin-converting enzyme is a potent risk factor for myocardial infarction. *Nature* 1992; 359: 641-644.
- Jacobsen P, Rossing K, Rossing P. Angiotensin converting enzyme gene polymorphism and ACE inhibition in diabetic nephropathy. *Kidney Int* 1998; 53: 1002-1006.
- Jeunemaitre X, Soubrier F, Kotelevtsev YV, Lifton RP, Williams CS et al. Molecular basis of human hypertension: Role of angiotensinogen. *Cell* 1992; 71: 169-180.

32. Caufield M, Lavende P, Farrall M, Munroe P. Linkage of the angiotensinogen gene to essential hypertension. *N Engl J Med* 1994; 330: 1629-1633.
33. Atwood LD, Kammerer CM, Samollow PB, Hixson JE, Shade RE et al. Linkage of essential hypertension to the angiotensinogen locus in Mexican Americans. *Hypertension* 1997; 30: 326-330.
34. Kunz R, Kreutz R, Beige J, Distler A, Sharma AM. Association between the angiotensinogen 235T-variant and essential hypertension in whites: A systematic review and methodological appraisal. *Hypertension* 1997; 30: 1331-1337.
35. Inoue I, Nakajima T, Williams CS, Quackenbush J, Puryear R et al. A nucleotide substitution in the promoter of human angiotensinogen is associated with essential hypertension and affects basal transcription. *J Clin Invest* 1997; 99: 1786-1797.
36. Jeunemaitre X, Inoue I, Williams C, Charru A, Tichet J et al. Haplotypes of angiotensinogen in essential hypertension. *Am J Hum Genet* 1997; 60: 1448-1460.
37. Corvol P, Persu A, Gimenez-Roqueplo AP, Jeunemaitre X. Seven lessons from two candidate genes in human essential hypertension: Angiotensinogen and epithelial sodium channel. *Hypertension* 1999; 33: 1324-1331.
38. Cusi D, Barlassina C, Azzani T, Casari G, Citterio L et al. Polymorphisms of alpha-adducin and salt sensitivity in patients with essential hypertension. *Lancet* 1997; 349: 1353-1357.
39. Manunta P, Cusi D, Barlassina C, Righette M, Lanzani C et al. Alpha-adducin polymorphisms and renal sodium handling in essential hypertensive patients. *Kidney Int* 1998; 53: 1471-1478.
40. Kato N, Sugiyama T, Nabika T, Morita H, Kurihara H et al. Lack of association between the α -adducin locus and essential hypertension in the Japanese population. *Hypertension* 1998; 31: 730-733.
41. Kotanko P, Binder A, Tasker J, DeFreitas P, Kamdar S et al. Essential hypertension in African Caribbeans associates with a variant of the β 2-adrenoceptor. *Hypertension* 1997; 30:1331-1337.
42. Timmermann B, Mo R, Luft FC, Gerdts E, Busjahn A et al. β -2 adrenoceptor genetic variation is associated with genetic propensity to essential hypertension: The Bergen Blood Pressure Study. *Kidney Int* 1998; 53: 1455-1460.
43. Xu X, Rogus JJ, Terwedow HA. An extreme-sib-pair genome scan for genes regulating blood pressure. *Am J Hum Genet* 1999; 64: 1649-1701.
44. Siffert W, Roskopf D, Siffert G, Busch S, Moritz A et al. Association of a human G-protein beta-3 subunit variant with hypertension. *Nat Genet* 1998; 18: 45-48.
45. Siffert W. G proteins and hypertension: An alternative candidate gene approach. *Kidney Int* 1998; 53: 1466-1470.
46. Schunkert H, Hense HW, Doring A, Riegger GA, Siffert W. Association between a polymorphism in the G protein β 3 subunit gene and lower renin and elevated diastolic blood pressure levels. *Hypertension* 1998; 32: 510-513.
47. Su YR, Rutkowski MP, Klanke CA, Wu X, Cui Y et al. A novel variant of the β -subunit of the amiloride-sensitive sodium channel in African Americans. *J Am Soc Nephrol* 1996; 7: 2543-2549.
48. Baker EH, Dong YB, Sagnella GA, Rothwell M, Onipinia AK et al. Association of hypertension with T594M mutation in β subunit of epithelial sodium channels in black people resident in London. *Lancet* 1998; 351: 1388-1392.
49. Lifton RP, Gharavi AG, Geller DS. Molecular mechanisms of human hypertension. *Cell* 2001; 104: 545-556.
50. Johnson RJ, Kivlighn SD, Kim YG, Suga S, Fogo AB. Reappraisal of the pathogenesis and consequences of hyperuricemia in hypertension, cardiovascular disease, and renal disease. *Am J Kidney Dis* 1999; 33: 225-234.
51. Mazzali M, Hughes J, Kim Y-G. Elevated uric acid increases blood pressure in the rat by a novel crystal-independent mechanism. *Hypertension* 2001; 38: 1101-1106.
52. Watanabe S, Kang DH, Feng L, Nakagawa T, Kanellis J. Uric acid, hominoid evolution, and the pathogenesis of salt-sensitivity. *Hypertension* 2002; 40: 355-360.
53. Oda M, Satta Y, Takenaka O, Takahata N. Loss of urate oxidase activity in hominoids and its evolutionary implications. *Mol Biol Evol* 2002; 19: 640-653.

Dirección para correspondencia:

Dr. Juan Carlos Zenteno Ruiz
Hospital General de México
Servicio de Genética
Dr. Balmis 148
Col. Doctores
06726, Mexico, D.F., México
E-mail: cayguash@yahoo.com