



Universidad de Guadalajara

FACULTAD DE MEDICINA VETERINARIA Y ZOOTECNIA

EVALUACION DE CORRELACIONES GENETICAS DE
LA PRESION ARTERIAL EN RATAS HIPERTENSAS
ESPONTANEAS.

T E S I S

Para obtener el título de:

MEDICO VETERINARIO ZOOTECNISTA

Q u e P r e s e n t a :

Rosita Esperanza Fabián Cervantes

esperanza cervantes-lester fabian-rex-carlos
sosa-dr.j.m.berruecos-m.v.z.ciro lomeli-m.v.z.
hilda castro-departamento de genética y bio_
estadística,f.m.v.z.,u.n.a.m.-m.v.z.abel
buenrostro-m.v.z.diaz villalobos-m.v.z.gomez
llanos-m.v.z.antonio orozco-m.v.z.fabián
uviña-ma.de jesus villicaña-ruth, raul,rulis-
josé arañiz-prof. laureano jimenez y familia-
ing.antonio gudiño cervantes-familia cervantes
-fabian family-bintz family-m.v.z.alfredo
ibañez-m.v.z.lópez pasarón-m.v.z.roberto
salgado-m.v.z.ramon fernández de ceballos-
m.v.z.hiram osiris gonzalez(†)-magui padilla
-laura guevara d.-estimados profesores de la
facultad-compañeros de la IX generación-
condiscipulos-y a todos aquellos que en una u
otra manera ayudaron a mi formación profesional...

...GRACIAS.

CONTENIDO	PAGINA
I. INTRODUCCION	1
1.1. Algunas Consideraciones Sobre La Hipertensión Arterial	3
1.2. La Rata Hipertensa Como Modelo De Estudio y Experimentación	6
II. MATERIAL Y METODO	10
11.1. Material	10
11.2. Método	13
III. RESULTADOS Y DISCUSION	17
111.1 Promedios Por Generación	17
111.2 Indices de Herencia	30
IV. CONCLUSIONES	35
V. APENDICE	36
VI. BIBLIOGRAFIA	40

I.- INTRODUCCION

Dadas las necesidades de evaluar diversos fármacos recién sintetizados para su uso en el área médica, se han contado con dos elementos para realizarlos: el laboratorio y los animales para la experimentación. Como es sabido, se requiere del máximo control en ambos elementos para poder usar un criterio que, apegado a los resultados de la experimentación y con un margen de seguridad, permita la utilización de los nuevos fármacos.

En lo que se refiere a los animales de laboratorio, es deseable contar con un tipo de animales de acuerdo al propósito de la investigación: una población genéticamente homogénea, de características bien conocidas y definidas.

Las diferentes líneas de animales para experimentación se han obtenido a través de sistemas de cruzamiento y selección, usados estos de acuerdo al comportamiento genético de las características buscadas, quedando las mismas, fijas dentro de la colonia.

Este trabajo está enfocado, a una característica en especial que posee una línea de ratas (Rattus norvegicus albinus): la hipertensión arterial espontánea, la cual es usada para la evaluación de fármacos utilizados en esa enfermedad tan común en los humanos.

Desde 1930 se han usado para el estudio de la hipertensión, principalmente a perros y ratas. Sin embargo, desde esa

época se presentaron algunos problemas (24). Primero, debido a la ignorancia respecto al origen de la hipertensión arterial en los humanos y en los animales. Y segundo, al elevado costo de los métodos quirúrgicos para producir hipertensión en cada animal y la necesidad de grupos homogéneos.

Entre algunas de las técnicas usadas para provocar quirúrgicamente la hipertensión arterial se encuentran la de Grollman, que consiste en ligadura y nefrectomía contralateral y la de Goldblatt, por pinzamiento de la arteria renal y por constricción subdiafragmática de la aorta (16).

Otra de las desventajas que se puede encontrar en la inducción quirúrgica de la hipertensión es el hecho de que la hipertensión humana se desarrolla lenta y progresivamente, volviéndose maligna en la fase terminal, provocando que las lesiones observadas en el aparato cardiovascular y las alteraciones orgánicas sean específicas y particulares. Esto es diferente a las que se presentan en la hipertensión experimental, por lo que se produce una respuesta diferente a los fármacos hipotensores a nivel de clínica y a nivel de laboratorio.

En una comparación experimental entre Ratas Hipertensas Espontáneas (Spontaneous Hypertensive Rats - SHR) y ratas hipetensas quirúrgicamente por el método de Goldblatt y por el de Grollman, Roba (24) encontró que no menos del 76% de las SHR sobrepasaba el rango de 170 mm/Hg de presión sistólica, mientras que de los otros grupos de ratas solo se observó el 37% para ambos.

En 1963, Okamoto (22) logró formar una línea de SHR - que ha sido usada para estudiar a la hipertensión y a las - substancias usadas para su tratamiento. A partir de entonces se han publicado más de 200 trabajos en el área de genética, - bioquímica y farmacología en estas ratas (24).

Desgraciadamente, tan amplia investigación se ha desa- rrollado en aquellos países que además de poseer la tecnolo- gía adecuada, han contado con líneas provenientes de esa lí- nea original de Okamoto o bien, obtenidos por ellos mismos.

México se encuentra entre los que han tenido que im- portar ratas hipertensas espontáneas (SHR), para poder evaluar los fármacos hipotensores, lo que representa salida de divi- sas y una dependencia en cuanto a material biológico para ex- perimentación. Cabe además señalar que, por ser de bajo indi- ce de herencia, la hipertensión se ve modificada por el medio ambiente: al colocarse las ratas en una ecología diferente - a la de su lugar de origen los resultados son distintos.

El presente trabajo se realizó con el objeto de apor- tar información útil para la formación de una línea de anima- les hipertensos espontáneos en México, con el fin de desarro- llar el elemento evaluador requerido por la industria farma- céutica.

I.I. ALGUNAS CONSIDERACIONES SOBRE LA HIPERTENSION ARTE- RIAL

Se puede definir a la hipertensión arterial como un au

mento excesivo de la presión de la sangre en las arterias, - por encima de los valores normales. Otra definición sería la "elevación de las presiones diastólica y media, generalmente acompañada del ascenso de la presión sistólica y diferencial- que depende del aumento de la resistencia vascular periférica, determinando por un estado de vaso constricción generalizado" (8).

La hipertensión puede tener etiología diversa ya que puede ser un trastorno funcional (ejercicio físico, tensión nerviosa, hipertiroidismo) que aumente el gasto cardiaco o -- por una rigidez del árbol arterial. Generalmente es persistente, siguiendo una evolución lenta. En algunos casos, puede ser de evolución rápida y llegar a producir la muerte. En casos crónicos, se observan trastornos específicos de diversos órganos.

La mayoría de las veces, la hipertensión se ve desligada de cualquier otra afección, dándosele el nombre de "Hipertensión Esencial", la que parece ser hereditaria en cierto grado. Cuando es de un tipo diferente al hereditario se denomina "Adquirida", pudiendo deberse a factores renales u hormonales.

Algunos autores afirman que la hipertensión persistente puede causar arterioesclerosis (4). Sin embargo, Masao - Ikeda (19) en un estudio de la hipertensión y arterioesclerosis y en su distribución en diferentes edades, encontró que - ambas enfermedades son de etiología distinta, pero que la ele vación de la presión en la hipertensión esencial puede incrementar la arterioesclerosis y esta, a su vez, agravar a la hi pertensión.

Generalmente, la terapia es sintomática y se basa en fármacos hipotensores que reducen la tensión arterial para evitar la progresión de la enfermedad, ya que rara vez llega a ser curativa.

Acerca de la etiología de la hipertensión esencial, ha existido gran controversia; sin embargo, los investigadores han coincidido en que es una característica común y medible (5) ya que, junto con la arterioesclerosis coronaria, es la tercera causa de muerte global en México y la primera causa de defunción en los adultos (1).

La discusión se había centrado acerca del número de genes que intervenían en este carácter. Hamilton et al. (13) en 1954 no encontraron evidencia de una distribución bimodal de pacientes y sus parientes en primer grado, como cabría esperar si existieran solo dos grupos; los hipertensos y los normales.

En 1955, Miall and Oldham (20, 23) encontraron que existen una relación entre la presión arterial del paciente con la de sus parientes cercanos en el mismo grado, sin importar que presión arterial tuvo el paciente. El valor de la regresión de la presión de los parientes de un enfermo, con una presión arterial de 25 mm/Hg sobre el promedio de su edad, sus parientes tendrán una presión sistólica de 5 mm/Hg sobre la media de sus edades. La consistencia de las regresiones y la distribución normal de la curva, apoyan fuertemente la hipótesis de un factor genético multifactorial (5).

El lógico pensar que la presión arterial esencial pue-

de atribuirse a una acción poligénica, ya que en su presentación influyen varios factores como la elasticidad de los vasos, el radio de las diferentes partes del árbol arterial y - la acción del corazón, jugando cada uno su papel relativo en la presentación final del problema (12, 15).

I.2. LA RATA HIPERTENSA COMO MODELO DE ESTUDIO Y EXPERIMENTACION

El estudio experimental de los problemas de la hipertensión en humanos ha sido facilitado en forma importante por la obtención de una rata hipertensa esencial, lo cual provee a los científicos del mejor modelo animal para el estudio (24 12).

En el caso de la rata, como en el hombre, la hipertensión esencial es hereditaria, siendo su forma de transmisión un mecanismo poligénico. Aparentemente, la causa genética - puede ser diversa y a través de otros factores. Por ejemplo, se encontró en las SHR una preferencia significativa sobre el agua con sal, por lo que se puede asumir que algunos genes - para hipertensión son sodio dependientes (24) o bien que ese consumo y fijación de sal, pueda iniciar los cambios fisiológicos y hormonales que predispongan a la hipertensión.

La interacción de factores genéticos y la ingestión - crónica de sal han sido investigados durante varios años (6). Estudios subsecuentes de las líneas seleccionadas para hipertensión por afecto de dietas de sal, han demostrado que el modelo que involucra la segregación de dos genes explica la mayor parte de la variación, dentro y entre las cruzas (15). -

Es interesante hacer notar que los cambios genéticos producidos en estas líneas de ratas por selección, bajo ingestión crónica de sal, fueron también operativas cuando otras técnicas fueron usadas para inducir la hipertensión experimental. La influencia genética sobre la hipertensión no solo limitó a la interacción con el consumo de sal, sino también fue efectiva cuando las ratas fueron expuestas a otros estímulos (6,-15).

Además, las ratas SHR son más susceptibles al stress que los testigos pudiendo ser esto una razón para el incremento de la presión arterial. Los niveles de noradrenalina pueden estar determinados por una característica dependiente de uno de los genes responsables de la hipertensión arterial (12)

Como en el hombre, un aumento de la presión arterial está ligada al incremento de la resistencia periférica. El aumento de la contracción inducida por vasoconstrictores a nivel de ciertas áreas vasculares puede explicarse por el incremento del grosor de la pared arterial. Estos cambios morfológicos llevan a una disminución de la relación pared-lumen y son proporcionales a los niveles de presión arterial. Esta relación podría ser exagerada en la rata y el hombre hipertenso, bajo la influencia de factores genéticos. El factor desencadenante podría ser una sensibilidad excesiva del sistema nervioso al stress y condiciones ambientales. Esto se ha observado cuando han sido estimulados por vibraciones, ruidos y efectos visuales (12).

Según Roba (24), la presión arterial va en aumento hasta la edad de 4-5 meses y entonces se vuelve estable por el resto de la vida de la rata. En contraste, el pulso car--

diaco disminuye durante los primeros meses y se estabiliza al rededor de 350 pulsaciones/minuto siendo estos valores, similares a los de ratas normales.

Galileu y Moacyr (9) encontraron que, en la inducción de hipertensión por constricción subdiafragmática de la aorta se produce una bradicardia y a los 4-5 días, se eleva el ritmo cardiaco a 410-490 latidos/minuto, lo que no permite un estudio confiable en este modelo.

En lo que respecta a la evaluación de agentes hipotensores se ha visto que las SHR han mostrado mayor número de ventajas (24). En un experimento con drogas hipotensores usadas clínicamente (la alfa-metildopa, clonidina, reserpina, guanetidina, hidralazina, etc.) se encontró que todas tuvieron efecto en las SHR, similar al de los humanos y solamente los efectos de los diuréticos, fueron dudosos. Por lo anterior, se considera que la sensibilidad de las SHR a agentes efectivos en el hombre, es enteramente satisfactoria. Las lesiones encontradas en las SHR también son similares a aquellas encontradas en los humanos hipertensos, como hemorragias cerebrales, infarto del miocardio, nefrosclerosis y periarteritis nodosa (22).

Se han mencionado diferencias significativas entre la presión del macho y de la hembra, pudiendo deberse a que las hormonas sexuales masculinas elevan la presión y las femeninas, la abaten (17).

El total de estas características de las SHR, las hace un modelo aceptable para el estudio de los fármacos hipo--

tensores y de la patogenesis de la hipertensión arterial (11).

II. MATERIAL Y METODOS

II.I MATERIAL

La colonia en la cual se trabajó consta de 1191 ratas (Rattus norvegicus albinus) de primera generación parental de la colonia Wistar-Miles (16). Estos animales fueron importados al país procedentes de los Estados Unidos de America. A partir de ellos, se seleccionaron 13 machos y 13 hembras para integrar las 3 líneas seleccionadas. Los animales utilizados durante las 5 generaciones del trabajo se muestran en el Cuadro 1.

A todos los animales se les midió la presión sanguínea utilizando el electroesfingomanómetro *. Fue requerido un equipo adicional para esta determinación y consistió en la caja de calentamiento para la obtención de una vasodilatación adecuada dentro del animal, el inmovilizador del animal, el mango de oclusión tubular para aplicar presión a la cola de la rata y el sensor neumático como receptor distal del pulso (Fig 1). Los datos obtenidos en la determinación de la presión a las 12 semanas de edad así como la información genealógica, fue anotada en registros que incluían la identificación del individuo, del padre y de la madre y su presión arterial respectiva, el número individual de la cría dentro de la camada, sexo, la generación en que se encuentra, la identificación del apareamiento y de la línea a la que correspondían tanto el individuo que sus padres (Apendice 1). Las tarjetas IBM fueron perforadas con los datos mencionados para su posterior procesamiento electrónico.

(*) Marca Registrada por Narco-Bio-Systems Inc. Houston, Texas.

Cuadro 1. ANIMALES UTILIZADOS, EN RELACION LINEA, GENERACION, SEXO, POBLACION TOTAL Y SELECCION DE REPRODUCTORES.

LINEA	GENERACION	POBLACION TOTAL		SELECCIONADOS	
		HEMBRAS	MACHOS	HEMBRAS	MACHOS
II	1	2	3	2	1
	2	30	17	8	8
	3	36	24	6	4
	4	53	40	6	4
	5	42	34	1	2
III	1	4	1	2	1
	2	24	22	8	4
	3	96	99	10	4
	4	94	89	8	3
	5	44	51	3	2
	6	4	1	-	-
IV	1	3	4	3	3
	2	22	21	12	7
	3	74	93	28	15
	4	81	61	15	9
	5	12	10	2	1
TOTAL		621	570	114	68

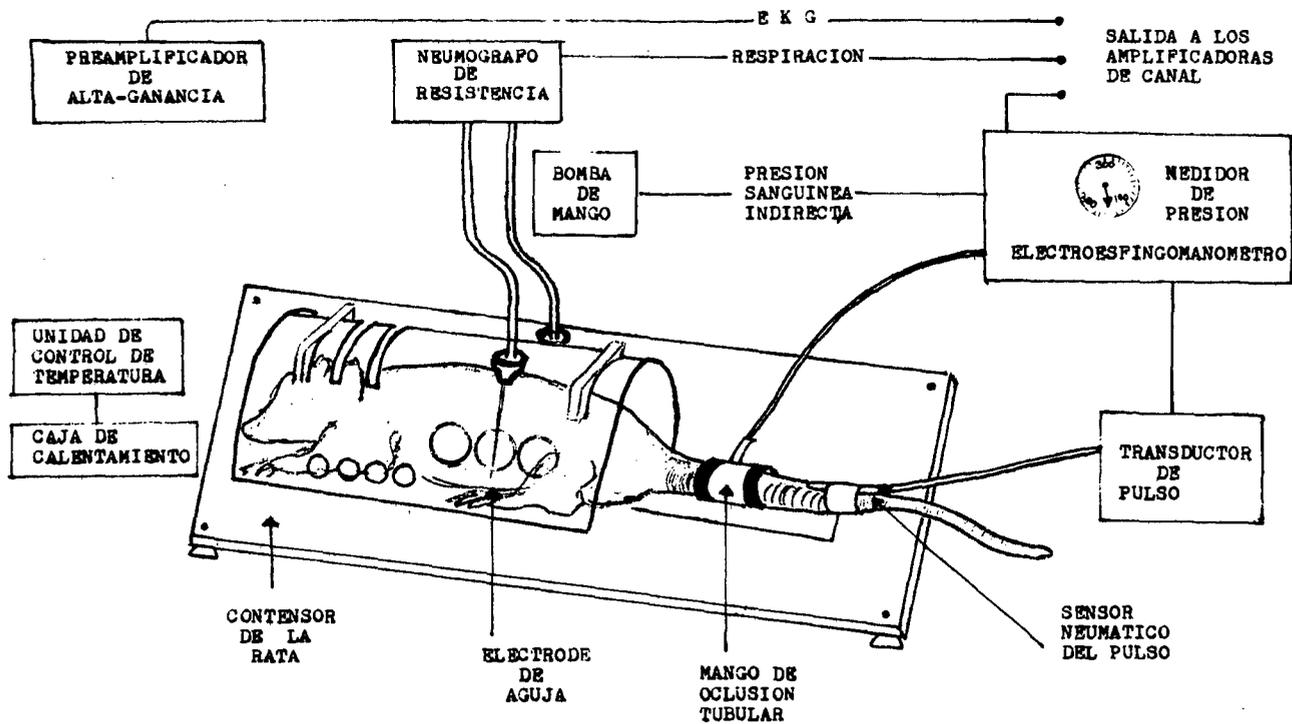


FIGURA 1 . BLOQUEO TIPICO DE UNA UNIDAD PARA ESTUDIO DE ANIMALES DE LABORATORIO.(1).

II.2 METODO

La recolección de datos fue realizada en el Instituto Miles de Terapéutica Experimental, Xochimilco, México. De la colonia Wistar-Miles, se seleccionaron 13 parejas de ratas pesando de 250-300 gramos, como elementos de los primeros apareamientos. No se tomó en cuenta el uso de animales testigos en vista de que la población con que se trabaja ya era SHR y su fin era mantener líneas hipertensas.

Se inició el desarrollo de la colonia consanguínea apareando hermanos completos y siguiendo un esquema de 9 líneas paralelas, lo cual corresponde a los 9 apareamientos seleccionados de los 13 originales existentes en el biotério.

De estas líneas se eliminaron 6, 4 de ellas en la primera generación (Líneas I, IV, V y VII) y las otras 2 (VIII y IX) en la tercera y cuarta generación respectivamente. Por esta razón se trabajó solamente con 3 líneas (II, III y VI) hasta la quinta generación.

A los 12 semanas de edad se les midió la presión arterial (sistólica) por un método indirecto, mediante un electroesfingomanómetro, previa exposición de las ratas al calor promedio de la base del inmovilizador (contensor) de la rata y lámparas incandescentes de 60 watts, para obtener una vasodilatación adecuada, facilitando así el registro.

El criterio estadístico para considerar a los individuos hipertensos fue el valor promedio de presión arterial de-

las ratas normotensas Wistar-Miles, más 3 veces su desviación estandar. Bajo estas condiciones, el límite tuvo un valor de 150 mm/Hg; sin embargo, cuando no se dispuso con animales de estos valores, se optó por seleccionar a aquellos con los valores más altos, independientemente de este criterio.

Se consideraron también otras características para la selección, como productividad y estado general de salud y nutricional, aunque no fueron determinantes.

Las causas de desecho de las seis líneas fueron que - las medidas de los valores de presión arterial no fueron satisfactorios y que presentaron incapacidad de reproducirse - (desnutrición, enfermedad o muerte).

El esquema de apareamiento que se siguió durante las - 5 generaciones fue en forma de consanguinidad estrecha (hermanos con hermanas, medios hermanos con medias hermanas) en líneas paralelas. El criterio de selección se mantuvo igual para cada generación.

Todos los datos de los animales medidos se guardaron - en los libros de registro de identificación de las camadas y - de los apareamientos que les dieron origen, incluyendo presión arterial medida en cada individuo. Para el procesamiento y análisis, se tomaron en cuenta a los siguientes datos:

- identificación del individuo
- sexo del individuo
- línea a la que pertenece

- generación a la que pertenece
- presión arterial a las 12 semanas de edad
- selección para reproducción o desecho
- identificación del padre
- identificación de la madre
- presión arterial del padre
- presión arterial de la madre

La información fue codificada (Apendice II) y perforada en tarjetas IBM. Se usó el programa Statistical Analysis-System (SAS-72) (2) ocupando los procedimientos de SORT, MEANS Y CORR para obtener valores de medias, desviaciones estándar, rangos y coeficientes de correlación de presión arterial de acuerdo al sexo, línea, generación, línea y generación y sexo (Apendice III).

Los análisis se realizaron en el Centro de Estadística y Cálculo, del Colegio de Postgraduados, SARH.

Con base en los resultados obtenidos en el análisis de datos, se calculó el índice de herencia (h^2) por medio de respuesta a la selección y diferencial de selección, utilizando la fórmula:

$$h^2 = \frac{\Delta S}{D. S.} \quad (3).$$

donde h^2 = índice de herencia

ΔS = respuesta a la selección
(presión arterial de cría menos presión

arterial de la población)

D.S. = diferencial de selección
(presión arterial de los padres seleccionados menos la presión arterial de la población).

Otra forma de calcular el índice de herencia fue utilizando las correlaciones de acuerdo a las formulas indicadas por Dickerson (3). En ellas indica que el índice de herencia sería igual a:

$$\begin{aligned} 4 (r_{ph}) &= h^2 \\ 4 (r_{mh}) &= h^2 \\ 2 (r_{\bar{x}h}) &= h^2 \end{aligned}$$

donde h^2 = índice de herencia

r_{ph} = correlación de presión arterial paterna/cría

r_{mh} = correlación de presión arterial materna/cría

$r_{\bar{x}h}$ = correlación de promedio de presión arterial paterna y materna/cría

III. RESULTADOS Y DISCUSION

III.I. PROMEDIOS POR GENERACION

De acuerdo a lo descrito en Material y Métodos, los animales fueron medidos en su presión arterial y de allí, fueron seleccionados como padres de la siguiente generación los que tuvieron los más altos valores. Esto se realizó en las líneas identificadas como II, III y VI en forma independiente pues las otras líneas fueron descartadas. En el Cuadro 2 se muestran los resultados obtenidos de la adición de todos los animales en estudio y en los Cuadros 3, 4 y 5, para las líneas II, III y VI respectivamente. Todos estos valores se muestran en las Gráficas 1 a 4. En estos Cuadros, se muestra el promedio de la población original, promedio de animales seleccionados y el de las crías resultantes de selección, los que a su vez, serán la población en la siguiente generación de donde seleccionarán nuevos padres. Además de esta información, se ha obtenido el diferencial de selección (D.S.) el cual consiste en la diferencia de los promedios de los padres seleccionados y la población original; también se ha calculado la respuesta a la selección (ΔS) que consiste de la diferencia entre las crías y población que le dió origen. Como se especificó en Material y Métodos, el índice de herencia (h^2) se calculó dividiendo la respuesta a la selección (ΔS) entre el diferencial de selección (D.S.), valores que también incluyen. Algunos de estos valores fueron negativos; sin embargo y por definición, los índices de herencia no pueden ser inferiores a cero ni superiores a 1 (30) razón por la cual, se incluye otra columna con el valor de h^2 considerando los rangos que el índice deberá de tener. Todos estos valores se incluyen tanto para el total de la población analizada como para cada una de las líneas estudiadas.

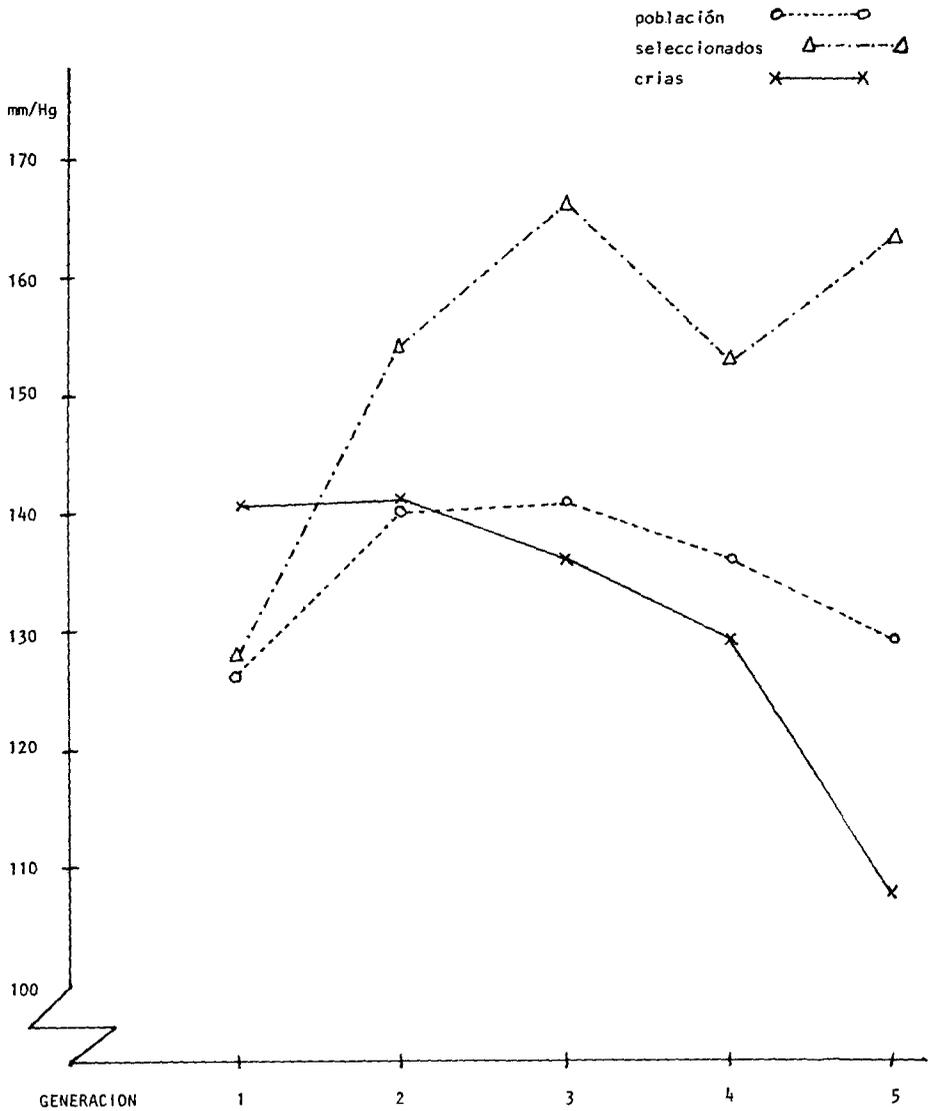
Cuadro 2. VALORES PROMEDIO DE PRESION ARTERIAL, RESPUESTA A LA SELECCION (Δs), DIFERENCIAL DE SELECCION (D.S.), INDICE DE HERENCIA (h^2) POR GENERACION UTILIZANDO TODOS LOS DATOS DE LAS 3 LINEAS.

GENERACION	PRESION ARTERIAL			Δs	D.S.	h^2 real*	h^2 absoluto**
	POBLACION ORIGINAL	SELECCIONADO	CRIA				
1	126.2	128.1	140.8	14.6	1.9	7.6	1
2	140.8	154.0	141.2	0.4	13.2	0.03	0.03
3	141.2	165.9	136.0	- 5.2	24.7	- 0.2	0
4	136.0	153.3	129.8	- 6.2	17.3	- 0.36	0
5	129.8	163.5	108.2	-21.6	33.7	- 0.64	0

* considerando valores absolutos obtenidos.

** considerando los límites del índice de herencia entre $0 \leq h^2 \leq 1$.

Gráfica 1. COMPARACION DE LOS PROMEDIOS DE PRESION ARTERIAL EN LA POBLACION ORIGINAL, PADRES SELECCIONADOS Y CRIAS RESULTANTES, POR GENERACION, CON TODA LA INFORMACION.



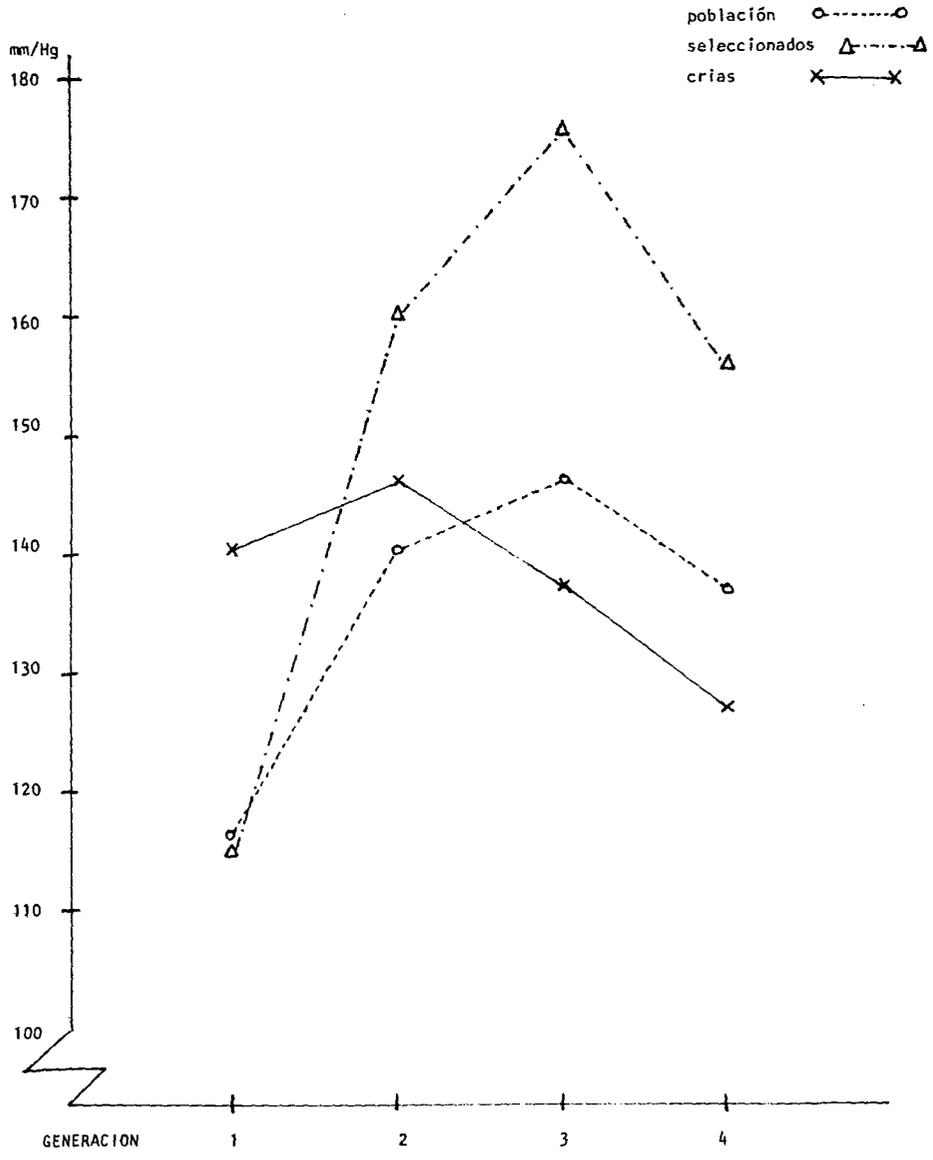
Cuadro 3. VALORES PROMEDIO DE PRESION ARTERIAL, RESPUESTA A LA SELECCION (Δs), DIFERENCIAL DE SELECCION (D.S.), INDICE DE HERENCIA (h^2) POR GENERACION UTILIZANDO LOS DATOS DE LA LINEA 11.

GENERACION	PRESION ARTERIAL			Δs	D.S.	h^2 real*	h^2 absoluto**
	POBLACION ORIGINAL	SELECCIONADO	CRIA				
1	116.6	115.4	140.7	24.1	- 1.2	-20.1	0
2	140.7	160.3	146.1	5.9	19.6	0.3	0.3
3	146.1	175.8	137.6	- 8.5	29.7	- 0.3	0
4	137.6	156.3	127.2	-10.4	18.7	- 0.56	0

* considerando valores absolutos obtenidos.

** considerando los límites del índice de herencia entre $0 \leq h^2 \leq 1$.

Gráfica 2. COMPARACION DE LOS PROMEDIOS DE PRESION ARTERIAL EN LA POBLACION ORIGINAL, PAORES SELECCIONADOS Y CRIAS RESULTANTES, POR GENERACION, EN LA LINEA II.



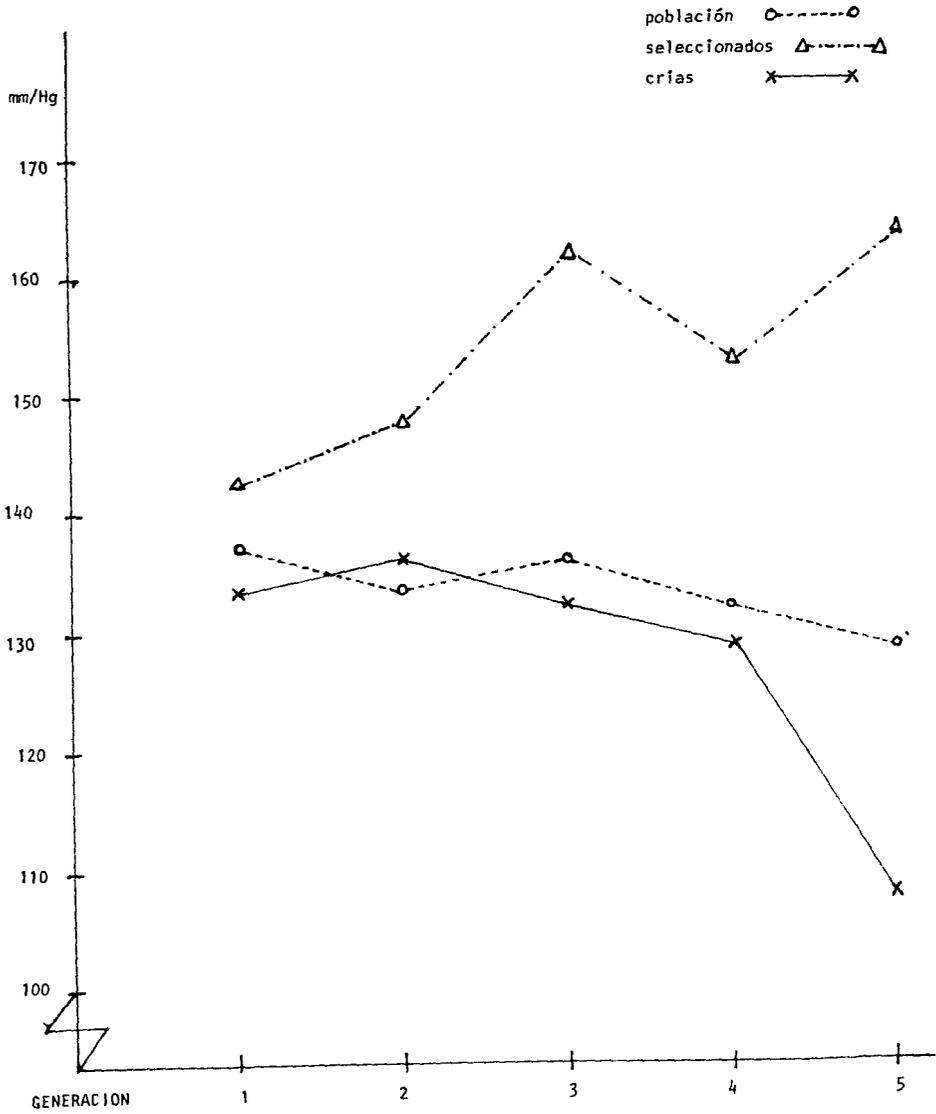
Cuadro 4. VALORES PROMEDIO DE PRESION ARTERIAL, RESPUESTA A LA SELECCION (ΔS), DIFERENCIAL DE SELECCION (D.S.), INDICE DE HERENCIA (h^2) POR GENERACION UTILIZANDO LOS DATOS DE LA LINEA III.

GENERACION	PRESION ARTERIAL		ΔS	D.S.	h^2 real*	h^2 absoluto**	
	POBLACION ORIGINAL	SELECCIONADO CRIA					
1	137.0	142.5	134.0	- 3.0	5.5	- 0.54	0
2	134.0	147.5	136.4	2.4	13.5	0.18	0.18
3	136.4	161.5	132.7	- 3.7	25.1	- 0.15	0
4	132.7	153.4	129.8	- 2.9	20.7	- 0.14	0
5	129.8	163.5	108.2	-21.6	33.7	- 0.64	0

* considerando valores absolutos obtenidos.

** considerando los lmites del indice de herencia entre $0 \leq h^2 \leq 1$.

Gráfica 3. COMPARACION DE LOS PROMEDIOS DE PRESTION ARTERIAL EN LA POBLACION ORIGINAL, PADRES SELECCIONADOS Y CRIAS RESULTANTES, POR GENERACION, EN LA LINEA III.



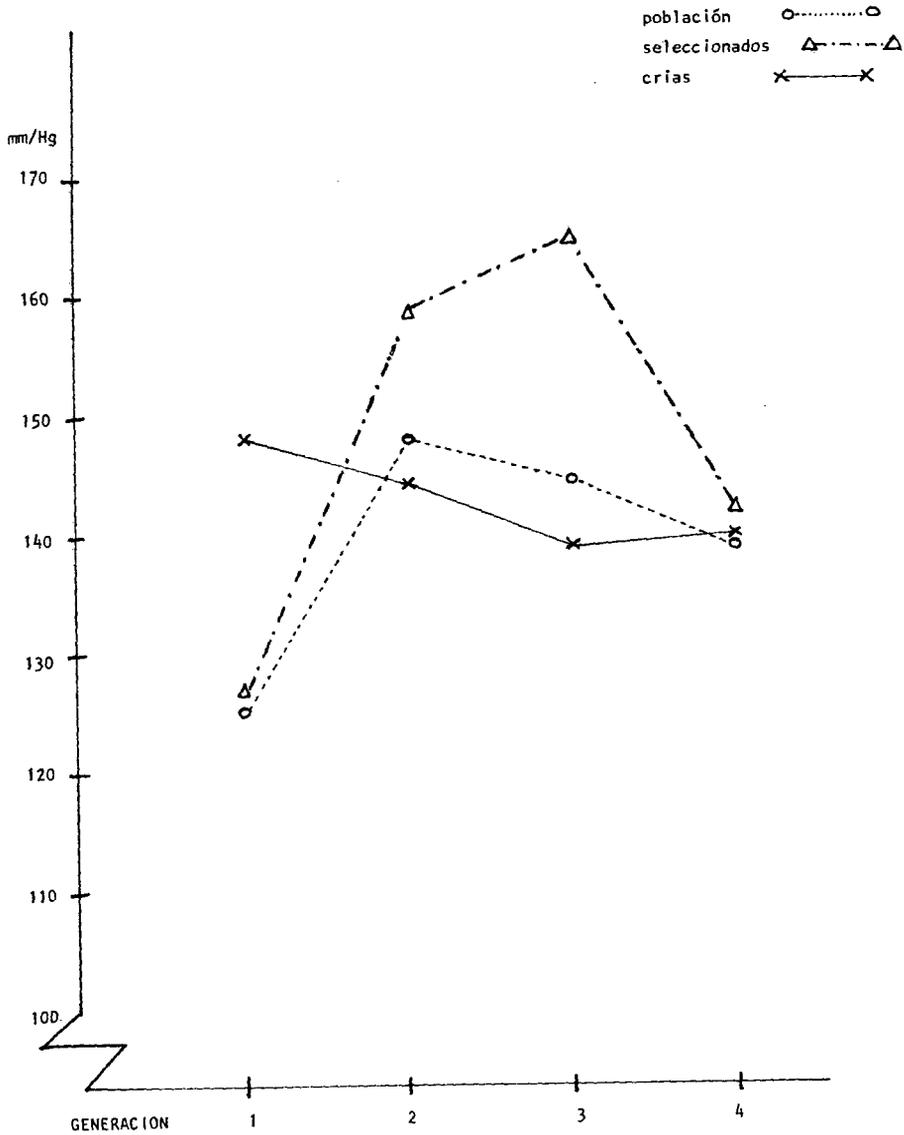
Cuadro 5. VALORES PROMEDIO DE PRESION ARTERIAL, RESPUESTA A LA SELECCION (ΔS), DIFERENCIAL DE SELECCION (D.S.), INDICE DE HERENCIA (h^2) POR GENERACION UTILIZANDO LOS DATOS DE LA LINEA VI.

GENERACION	PRESION ARTERIAL			ΔS	D.S.	h^2 real*	h^2 absoluto**
	POBLACION ORIGINAL	SELECCIONADO	CRIA				
1	125.4	126.8	148.0	22.6	1.4	16.14	1
2	148.0	159.3	144.9	- 3.1	11.3	-0.27	0
3	144.9	165.1	139.3	- 5.6	20.2	-0.28	0
4	139.3	142.4	139.4	.1	3.1	.03	0.03

* considerando valores absolutos obtenidos.

** considerando los límites del índice de herencia entre $0 \leq h^2 \leq 1$.

Gráfica 4. COMPARACION DE LOS PROMEDIOS DE PRESION ARTERIAL EN LA POBLACION ORIGINAL, PADRES SELECCIONADOS Y CRIAS RESULTANTES, POR GENERACION, EN LA LINEA VI.



Los valores de ΔS tienden de ser negativos en las últimas generaciones, es decir, los animales no muestran niveles de presión arterial mayores a las que tenían, en promedio la población que les dió origen (Cuadros 2 a 5). Estos resultados parecen ser contrarios a aquellos descritos por otros investigadores: en Nueva Zelanda, la hipertensión fue producida genéticamente en una cepa de ratas derivada de la cepa Wistar según E.L. Phelan (26) durante 12 años de selección, con aumentos graduales en la presión arterial de aproximadamente 2 mm/Hg por generación. En Japón, Okamoto (22), también manejó un sistema de selección y crizamiento, logrando una cepa de ratas hipertensas, en donde la prevalencia de hipertensión era del 100%. Schlager (26) menciona que a partir de 1951, una cepa Wistar fue empleada en un programa de consanguinidad en Japón, creando una "sub-cepa" de Wistar japones; se continuó la selección por un total de 12 generaciones pero la presión de selección se realizó solamente durante las primeras cuatro generaciones. La heredibilidad fue de 0.20 en los machos y de 0.28 en las hembras. Estos resultados muestran lo esperado en un experimento clásico de selección; había una respuesta lineal rápida a la presión de selección, una disminución gradual subsecuente de la respuesta en cuanto al gasto de la variación genética y, posteriormente, se llegaba a un "plateau" en donde a pesar de la selección ya no hubo respuesta (26). En el Cuadro 6 se muestran los resultados de Louis (17) con relación al promedio de la presión sanguínea de los SHR. A partir de la generación 16 y 17 se encuentra un valor regresivo indicando que los límites se han alcanzado.

Al estudiar los resultados obtenidos en el presente experimento, se puede notar que en las primeras generaciones existe una respuesta importante para después no poder lograr superar el promedio de la población original. Esto es similar a lo encontrado por Louis (17) aunque en el presente estu

Cuadro 6. PRESION SANGUINEA EN RATAS-WISTAR CONSANGUINEAS NORMOTENSAS E HIPERTENSAS.

GENERACION	N° DE ANIMALES	SEXO	PRESION SANGUINEA SISTOLICA			
			(mm/Hg)	(medio \pm S.E.M.)	edad (semanas):	
			5	11	21	40
NORMOTENSA	50	M	110 \pm 0.7	123 \pm 0.8	125 \pm 0.8	126 \pm 0.9
	50	F	109 \pm 0.7	121 \pm 0.7	123 \pm 0.9	125 \pm 0.7
HIPERTENSA F ₁₅ (F ₂ /N.I.H.)	50	M	139 \pm 0.7	166 \pm 0.8	186 \pm 0.8	204 \pm 0.9
	50	F	135 \pm 0.7	160 \pm 0.7	168 \pm 0.8	184 \pm 0.9
F ₁₆ (F ₃ /N.I.H.)	50	M	136 \pm 0.8	167 \pm 0.8	191 \pm 0.9	200 \pm 0.9
	50	F	132 \pm 0.6	158 \pm 0.7	169 \pm 0.7	173 \pm 0.7
F ₁₇ (F ₄ /N.I.H.)	30	M	137 \pm 0.8	164 \pm 0.7	188 \pm 0.9	-----
	30	F	132 \pm 0.7	156 \pm 0.6	165 \pm 0.8	-----

Tomado de Louis (17).

dio ocurrió en las primeras generaciones, tal vez porque las ratas ya eran de una línea hipertensa y el nivel de hipertensión se había alcanzado. Una de las posibles razones de este resultado sería el efecto de la homeóstasis genética, la cual depende del conjunto particular de frecuencia génica que una población haya alcanzado durante el largo período de su evolución, en un ambiente determinado. Como esas frecuencias génicas establecidas han sido seleccionadas para aportar a la población un alto grado de eficacia biológica (en este caso, la no hipertensión) puede esperarse que cualquier desviación rápida de dichas frecuencias reduzca la eficacia biológica. Es interesante mencionar que 10 de las 13 líneas originales fueron desechadas por su ineficacia biológica al tratar de introducirles una característica letal, como es la hipertensión. - También se ha dicho que la homeóstasis es producto de la necesidad de mantener ciertos niveles de heterocigosis: esto es, no debe haber más de cierta proporción de homocigosis para que exista un desarrollo normal del individuo. En otras palabras, los individuos con menor proporción de heterocigosis son los que tienen poca capacidad adaptativa en relación con los que poseen mayor proporción de heterocigosis (29). Aunque el apareamiento hermano hermana ha sido usado y aceptado (27, 17) este esquema de cruzamiento aumenta la consanguinidad y, por ende la homocigosis, afectando genes que en ese estado puedan provocar o mostrar efectos detrimentales.

Otra explicación a la reducción a la respuesta en las últimas generaciones sería la ausencia de factores aditivos, lo cual se pondría de manifiesto cuando existen índices de herencia bajos. Esto podría justificar, en cierta forma, la aparente buena respuesta en la primera generación, como producto de combinaciones de dominancia y epistasia, las cuales ya no se manifiestan en las siguientes generaciones (29).

Con la información experimental obtenida en el presente trabajo no es posible concluir ninguna de estas opciones.

La rápida respuesta dentro de las líneas en la cepa hipertensa de Okamoto (22) sugeriría la segregación y selección, de muy pocos genes, con mayor efecto en los niveles de presión sanguínea. Se llega entonces a una conclusión intermedia entre las teorías del efecto de "un solo gen" contra la de "muchos genes" de Platt y Pickering respectivamente (26).

Sin embargo, en el estudio realizado por Louis (17) - la transmisión de hipertensión por los padres en ratas y el resultado de un nivel medio intermedio de presión arterial sistólica, con una amplia varianza en la progenie, se interpretó como incompatible con herencia sencilla mendeliana y favoreciendo a una teoría a partir de un mecanismo poligénico.

El resultado de cruzas genéticas dentro de especies - (pollos, pavos, conejos, ratas y ratones) es acorde con un control poligénico de la presión sanguínea (26).

Tales programas de cría selectiva, de cruzas entre cepas o líneas del genotipos conocidos y las mediciones de las correlaciones entre parentales y crías (7), así como de otras medias de parecido entre parientes en primer grado, han demostrado que algunos factores genéticos actúan aditivamente, existiendo evidencia de efecto dominante y/o epistático en algunos de los alelos controladores (26).

III.2. INDICES DE HERENCIA.

Los índices de herencia (h^2) se calcularon con el promedio aritmético del valor absoluto y de la respuesta a la selección (ΔS) dividida entre el diferencial de selección (D.S.). Los valores obtenidos se muestran en el Cuadro 7. Como se puede notar, los valores varían de 0.04 a 0.26. Se han utilizado solamente los valores absolutos del índice de herencia ya que por definición y como quedó asentado anteriormente, no puede exceder de uno ni ser menos de cero.

Con las informaciones de la presión arterial en los padres y los hijos se calcularon las correlaciones lineales tanto para población total como para cada una de las líneas y estos valores se indican en el Cuadro 8, junto con su significancia en la prueba de hipótesis nula. Es decir, si son o no diferentes de cero. Como se puede notar, todos los valores son bajos y cercanos a cero e incluso, algunos negativos. De acuerdo a lo especificado en Material y Métodos el índice de herencia se puede calcular multiplicando por cuatro el valor de la correlación de uno de los padres con la progenie y multiplicando por dos, al valor de la correlación del promedio de los padres con la cría. Los valores obtenidos varían desde 0.0 hasta 0.39 (Cuadro 9) dentro de los nueve estimadores calculados en las 3 líneas y de 0.03 a 0.10 usando la información global.

En promedio, los valores obtenidos fueron entre 0.01 y 0.26 en las líneas. El promedio de las 3 líneas fue de 0.11 muy cercano al valor obtenido (0.07) con la información general.

Cuadro 7. INDICES DE HERENCIA PARA CADA LINEA
Y EN LA POBLACION TOTAL OBTENIDOS POR
RESPUESTA A LA SELECCION.

VALORES ABSOLUTOS	
LINEA II	0.08
LINEA III	0.04
LINEA VI	0.26
POBLACION TOTAL	0.21
PROMEDIO DE LAS 3 LINEAS	0.13

Cuadro 8. CORRELACIONES LINEALES ENTRE LOS VALORES
DE PRESION ARTERIAL.

POBLACION TOTAL	pr-p		pr-m		\bar{x} -pm	
prear	- 0.008	ns	0.019	ns	0.051	ns
pr-p			0.361	**	0.865	**
pr-m					0.779	**
LINEA II	pr-p		pr-m		\bar{x} -pm	
prear	- 0.084	ns	- 0.018	ns	0.036	ns
pr-p			0.645	**	0.934	**
pr-m					0.874	**
LINEA III	pr-p		pr-m		\bar{x} -pm	
prear	0.009	ns	- 0.004	ns	- 0.012	ns
pr-p			0.275	**	0.776	**
pr-m					0.819	**
LINEA VI	pr-p		pr-m		\bar{x} -pm	
prear	- 0.044	ns	0.097	ns	0.111	*
pr-p			0.123	*	0.828	**
pr-m					0.657	**

donde: prear = presión arterial de la población
 pr-p = presión arterial del padre
 pr-m = presión arterial de la madre
 \bar{x} -pm = promedio presión arterial de los padres
 ns = no significativo (P 0,05)
 * = significativo (P 0,05)
 ** = altamente significativo (P 0,01)

Cuadro 9. VALORES DE LAS CORRELACIONES ENTRE PADRES E HIJOS E INDICE DE HERENCIA (h^2) CALCULADOS.

	CORRELACION	h^2 CALCULADO		PROMEDIO h^2
POBLACION TOTAL				
p-h	0.008	0.03	}	0.07
m-h	0.019	0.08		
\bar{x} -h	0.051	0.10		
LINEA II				
p-h	- 0.084	0	}	0.05
m-h	- 0.018	0		
\bar{x} -h	0.036	0.14		
LINEA III				
p-h	0.009	0.04	}	0.01
m-h	- 0.004	0		
\bar{x} -h	- 0.012	0		
LINEA VI				
p-h	0.044	0.18	}	0.26
m-h	0.097	0.39		
\bar{x} -h	0.111	0.22		

donde: p = padre
 m = madre
 h = cria
 \bar{x} = promedio de la madre y el padre

Evidencia de datos experimentales, hasta ahora conocidos, sostienen la conclusión de que cerca de 20% de la variación en la presión sanguínea de una población homogénea es debida a factores genéticos (26), siendo considerado como una heredabilidad o un Índice de herencia bajo (3).

Este estimado es bastante similar al calculado por Miall (20) en un estudio en humanos y varía entre 0.13 y 0.22 obtenido por el promedio de valores de similitud entre parientes.

IV. CONCLUSIONES

- 1.- Se encontró una respuesta a la selección (ΔS) para la hipertensión en las dos primeras generaciones, la cual no continuó en las siguientes..
- 2.- Los índices de herencia (h^2) calculados por el método de respuesta a la selección variaron entre 0.04 y 0.26 indicando posiblemente un bajo efecto aditivo en la determinación de la hipertensión arterial sistólica.
- 3.- Los índices de herencia calculados por correlación presentaron una variación entre 0.01 y 0.26 siendo también bajos y apoyando la sugerencia de poca variación aditiva.
- 4.- Los programas de selección para la obtención de líneas hipertensas deberán basarse en selección familiar y el uso de auxiliares de la selección a fin de incrementar la respuesta.
- 5.- Es posible que los valores del índice de herencia sean mayores si se inicia con una línea que no haya tenido selección previa.
- 6.- La información obtenida sugiere una probable depresión por consanguinidad, así como influencia de efectos dominantes y epistáticos sobre el carácter de la hipertensión arterial sistólica.

Apendice 1. REGISTRO DE DATOS DE LOS PADRES, CRIA Y VIDA PRODUCTIVA (16).

CRUZA _____

LINEA _____

NO.	P.A.			FECHA DE			SUJ LINEA	COMENTARIOS			
	INDIV.	✓ 2	e	NACIM.	APAREO	ILUMIN					
MACHO											
HEMBRA											
CAMADA	FECHA NACIM	N	FECHA DESTETE	♂	♀	BAJAS	NOS. PRINCIPALES	P.A.			F
								X	TZ	Q	
1											
2											
3											
4											
5											
6											
NO.	CRUZA	P.A.			RESUMEN						
		INDIV.	✓ 2	e	VIDA PROD	DESTETADOS	MORTALIDAD (1)	MORTALIDAD (2)			
PADRE											
MADRE											

Apendice 3. PROGRAMA UTILIZADO EN SAS 72 (2).

```
//ROSITA JOB UA006;  
//EXEC SAS;  
DATA ROSI;  
TITLE 'RATAS HIPER';  
INPUT IND 1-4 SEXO 5 GEN 6 LIN 7 PREAR 8-10 SEL 11 CRUZ 12-13  
PA 14-17 MA 18-21 PREARP 22-24 PREARM 25-27;  
XPREAR = (PREARP + PREARM)/2;  
CARDS;
```

(entrada de tarjetas perforadas con datos especificos)

```
PROC PRINT;  
PROC MEANS;  
PROC SORT; BY SEXO;  
PROC MEANS; BY SEXO;  
PROC SORT; BY LIN;  
PROC MEANS; BY LIN;  
PROC SORT; BY GEN;  
PROC MEANS; BY GEN;  
PROC SORT; BY LIN GEN;  
PROC MEANS; BY LIN GEN;  
PROC SORT; BY LIN GEN SEXO;  
PROC MEANS; BY LIN GEN SEXO;
```

```
PROC CORR;  
PROC SORT; BY LIN;  
PROC CORR; BY LIN;  
PROC SORT; BY SEXO;  
PROC CORR; BY SEXO;  
PROC SORT; BY LIN SEXO;  
PROC CORR; BY LIN SEXO;  
PROC SORT; BY LIN SEXO GEN;  
PROC CORR; BY LIN SEXO GEN;  
//  
/*
```

COLUMNA(S)	IDENTIFICA	CLAVE
1-4	número del individuo	
5	sexo del individuo	1 = hembra 2 = macho
6	generación a la cual pertenece	1 = parental 2 = segunda 3 = tercera 4 = cuarta 5 = quinta 6 = sexta
7	línea a la cual pertenece	2 = II 3 = III 6 = VI
8-10	presión arterial	
11	selección para reproductor(a)	1 = seleccionado 2 = desechado
12-13	número de cruza que le dió origen	
14-17	número de identificación del padre	
18-21	número de identificación de la madre	
22-24	presión arterial del padre	
25-27	presión arterial de la madre	

VI. BIBLIOGRAFIA.

1. ALCOCER, D., Luis. Tratamiento de la Hipertensión Arterial. Ayerst ICI Laboratorios Asociados, S. de R.L., México, 1978.
2. BARR, A.J. and J.H. Goodnight. Statistical Analysis System. Department of Statistics, North Carolina State University, Raleigh, North Carolina, U.S.A. Aug. 1972.
3. BERRUECOS, V., J. Manuel. Mejoramiento Genético en el Cerdo. Editorial Arana, México. 1972.
4. BUCHTAL, F. and E. Warburg. "Registration of the Intra-Arterial Pressure in Man." Acta Physiologica Scandanavia. 5:409:55-57, 1974.
5. CLARKE, C.A.A. Genetics for the Clinician. Second Edition. F.A. Davis Company, Philadelphia, U.S.A. 1964.
6. DAHL, L.K. and L. Tassinari. "Role of Genetic Factors in Susceptibility to Experimental Hypertension due to Chronic Excess Salt Ingestion." Nature. 194:480-82, 1962.
7. FALCONER, D.S. Introduction to Quantitative Genetics. Ronald Press Co., New York, U.S.A., 1960.
8. FOLCH, P.A. Diccionario Medicobiológico University. Editorial Interamericana, S.A., México, 1966.
9. GALILEU, S.G. and K.E. Moacyr. "Heart Rate of Acute Hypertensive Rats." American Journal Of Physiology. 227:6:1389-93, 1974.
10. GEDDES, L.A. The Direct and Indirect Measurement of Blood Pressure. Year Book Medical Publishers, Inc., Chicago, U.S.A., 1970.
11. GUTTMAN, R. and L. Guttman. "Nonmetric Analysis of Genetic Relationships Among Inbred Strains of Mice." Systematic Zoology. 23:3:361, 1974.
12. HALLBACK, M. and B. Folkow. "Cardiovascular Responses to Acute Mental 'Stress' in Spontaneously Hypertensive Rats." Acta Physiologica Scandanavia. 90:684-89, 1974.
13. HAMILTON, M., G.W. Pickering, J.A. Fraser Roberts and G.S.C. Sowry. "Arterial Pressures of Patients with Secondary and Malignant Hypertension," Clin. Sci. 24:91-108, 1963.

14. KARLIN, S. and D. Carmeli. "Some Population Genetic Models Containing Artificial and Natural Selection Pressures." Proceedings of the National Academy of Science, U.S.A. 71:12:4727-31., 1974.
15. KNUDSEN, K.D. et al. "Effects of Chronic Excess Salt Ingestion: Inheritance of Hypertension in the Rat." J. Exp. Med. 132:976-1000., 1970.
16. LOMELI, C. Informe, registros y comunicación personal. Instituto Mides de Terapéutica Experimental, Xochimilco, México. 1977-8.
17. LOUIS, Wm. J., et al. "Inheritance of High Blood Pressure in the Spontaneously Hypertensive Rat." The Lancet, 1 (7604): 1035-6, 1969.
18. MARTINEZ, P.R., Juan R. Efecto de la Consanguinidad Sobre Fertilidad y el Crecimiento de Ratas (*Rattus Norvegicus*). Tesis de Licenciatura de la Facultad de Med. Vet. y Zoot., U.N.A.M., México, 1979.
19. MASAO, Ikeda. "The Distribution of Arteriosclerosis in the Aged and its Relation to Hypertension." Jap. Cir. Journal. 16:7: 245-7., 1954.
20. MIALL, W.E. et al. "Factors Influencing the Degree of Resemblance in Arterial Pressure of Close Relatives." Clinical Science. 33:271-83., 1967.
21. NAGAOKA, A. et al. "Genetic Predisposition to Stroke in Spontaneously Hypertensive Rats." American Journal of Physiology. 23:5:1354-59., May, 1976.
22. OKAMOTO, K. Spontaneous Hypertension - Its Pathogenesis and Complications. Department of Pathology, Faculty of Medicine, Kyoto University, Igaku Shoin Ltd. Tokyo, Japan., 1972.
23. OLDHAM, P.D., G.W. Pickering, J.A.F. Roberts and G.S.C. Sowry. The Nature of Essential Hypertension. Lancet, 1 : 1085-93., 1960.
24. ROBA, J.L. "The Use of Spontaneously Hypertensive Rats for the Study of Anti-Hypertensive Agents." Laboratory Animal Science. 26:2:305-19, 1976.

25. ROMERO, L., Alfonso. Establecimiento de una Colonia de Ratas. Tesis de Licenciatura de la Fac. de Med. Vet. y Zoot., U.N.A.M., México, 1978.
26. SCHLAGER, Gunther. "Spontaneous Hypertension in Laboratory Animals - A Review of Genetic Implications." Journal of Heredity. 63:35-8, 1972.
27. SMIRK, F.H. and W.H.Hall. "Inherited Hypertension in Rats." Nature. 182:463:727, Sept. 13, 1958.
28. STERN, Curt. Principios de Genética Humana. Librería 'El Ateneo', Editorial Barcelona, 1963.
29. STRICKBERGER, Monroe W. Genetics. Second Edition. Macmillan Publishing Co., Inc. New York, U.S.A. 1976.
30. WARWICK, E.J. and J.A. Legates. Breeding and Improvement of Farm Animals, 8th Edition., McGraw Hill, New York, U.S.A. 1979.

FE DE ENRRATAS

PAGINA	DICE	DEBE DECIR
11	IV	VI
30	entre 0.01 y 0.26	entre 0.01 y 0.20
30	0.03 a 0.10	0 a 0.10
30	fue de 0.11 muy cercano al valor obtenido (0.07)	fue de 0.09 muy cercano al valor obtenido (0.06)
33	0.008 0.03 0.07	- 0.008 0 0.06
33	0.044 0.18 0.26	- 0.044 0 0.20
35	entre 0.01 y 0.26	entre 0.01 y 0.20

Apendice 2 aparece inmediatamente despues del Apendice 3.