



Base genética de la hipertensión arterial experimental.

SOL L. RABASA, con la colaboración de ANA MARIA S. de GARCIA SAMARTINO

Instituto de Investigaciones Médicas, Rosario

Dirección para separatas: Boulevard Wilde 761, (2000) Rosario, Argentina

Agradezco la invitación a participar en esta reunión. Me da la oportunidad de encontrarme con muchos amigos y de compartir un tema de mucha tradición en la Argentina.

Es evidente que en nuestro país somos muchos los beneficiarios de la labor de unos pocos pioneros que hace bastantes años iniciaron investigación de alto nivel. Esto condujo a lograr dos premios Nobel y a legarnos una tradición científica de la que esta reunión es una prueba. Por suerte para todos, una de esas personas está presente aquí. Me refiero al Dr. Fasciolo, y siento el privilegio de expresar públicamente el reconocimiento que merece por formar parte del grupo que descubrió el sistema renina-angiotensina.

Voy a hablar de la base genética de la hipertensión arterial en animales de laboratorio. Lo que voy a decir es meramente introductorio. No voy a establecer una relación precisa entre distintos genes o grupos de ligamiento y las manifestaciones fisiológicas o fisiopatológicas que se conocen de la presión arterial. Creo que sería prematuro en este momento.

Para empezar, es válido hacer algunas consideraciones respecto de los modelos experimentales. Es un hecho histórico que, sobre todo la fisiología, pero también la fisiopatología y la investigación médica, se han beneficiado del uso de modelos experimentales en animales. Si nos referimos a la fisiología, no se nos escapa, por supuesto, que lo que es normal en una rata o en un perro no necesariamente es así en humanos. Pero la experiencia enseña que el análisis profundo que es posible hacer en animales de experimentación termina esclareciendo esa misma función en el hombre, y entonces muchas veces la simple observación clínica o algunos experimentos no invasivos pueden corroborar o no lo que se ha estudiado en animales de experimentación. Cuando tratamos de simular una enfermedad (por ejemplo, la diabetes), uno de los

recursos ha sido lograr un animal diabético, ya sea por la extirpación del páncreas o por la administración de drogas que producen un efecto semejante. Pero es obvio que un humano diabético no lo es porque se le ha extirpado el páncreas. Por otra parte, si a alguien se le extirpa el páncreas no solamente se le quita la masa insular, sino también todo lo demás. Entonces, el símil entre ese animal al que le provocamos una diabetes experimental y el paciente, es relativamente lejano. El ser humano se hace diabético porque eventualmente come demasiado, es un obeso, etc. Pero sabemos que todo obeso que come demasiado no se hace diabético del tipo II. Un diabético del tipo I supuestamente es una persona que ha tenido una enfermedad viral y ha hecho una autoinmunidad. Pero no toda persona que hace esa infección viral desarrolla eventualmente una autoinmunidad que destruye los islotes de Langerhans.

En el caso de la hipertensión, sabemos que el exceso de sal, el exceso de peso, las tensiones, etc., pueden conducir a la hipertensión. Pero sabemos de sobra que el consumo de un exceso de sal, un exceso de peso y muchas tensiones no necesariamente terminan en hipertensión. En medicina, por supuesto, es un hecho conocido que parte de la causa de la patología es lo que consideramos como una carga familiar. También la llamamos predisposición o idiosincracia. Todo esto significa en el fondo el componente genético del proceso patológico. Cualquier carácter, sea normal o patológico, es consecuencia de la acción del genotipo más la acción del ambiente, más la interacción entre estos dos componentes. Un ejemplo de esto es el hecho de que ciertas personas son sensibles al consumo excesivo de sal y desarrollan hipertensión, por ejemplo, los negros en Estados Unidos. ¿Pero qué pasa con los negros de Africa Occidental, de la cual supuestamente procede la mayoría de los negros de Estados Unidos? ¿Por qué ellos no tienen hi-

pertensión o la tienen en una proporción menor? Simplemente, porque están en un ambiente distinto. Probablemente la ingestión de sal es menor, quizás es mayor la ingestión de potasio, etc. He aquí la interacción: ese mismo genotipo en un ambiente distinto no desarrolla la hipertensión. Este es un planteo absolutamente general y válido para cualquier carácter. Es parte de los conocimientos médicos actuales y puede enriquecer mucho la visión, no solamente de la patología, sino también de la medicina de salud y la terapéutica. Un estudio epidemiológico sólo descubre los componentes ambientales, puesto que de la población que se está estudiando sólo se pretende que sea representativa, pero no que tenga un genotipo determinado. Por lo tanto, están representados todos los genotipos existentes en esa población. El exceso de sal produce a nivel poblacional, en promedio, mayor presión arterial. Pero eso no es así si analizamos individuo por individuo.

Si estamos investigando el ambiente, nos falta conocer el genotipo y la interacción genotipo-ambiente para formular una predicción más acertada.

Hay otros problemas que quisiera señalar. Sabemos que todo carácter importante desde el punto de vista de la salud tiene una fuerte homeostasis fisiológica. Sabemos también que para que la homeostasis funcione tiene que tener una notable complejidad. Hemos escuchado anteriormente algo que es pertinente destacar en este sentido. El Dr. Fasciolo dijo que cuando descubrieron la hipertensión creyeron que lo que iba a demorar muchísimo era el conocimiento químico; pero en cambio el conocimiento fisiopatológico estaba ahí prácticamente al alcance de la mano. Después de todos los años transcurridos nos dice que el conocimiento químico avanzó muchísimo; lo que todavía no conocemos bien es la parte fisiológica. Y es compleja porque para que funcione bien tiene que ser así. De ahí surge que es imposible simplificar experimentalmente un mecanismo complejo porque no podemos hacer una disección fisiológica como hacemos una disección anatómica o histológica. La disección fisiológica es posible sin embargo; se logra por la vía de la genética y es relativamente simple. Los seres humanos y los animales que usamos en la experimentación somos de cría libre, lo cual asegura una enorme riqueza genética. Basta pensar en los grupos HLA para cobrar conciencia de ello. Se sabe que es probable que no haya dos individuos iguales en sus grupos de histocompatibilidad en toda la población del mundo. Cuando se practica la endocrina, sin embargo, esta complejidad se va reduciendo y de tal manera que es posible obtener animales casi iguales entre sí. Esto

significa que estos animales tienen también sus funciones simplificadas y ciertamente de ahí deriva la depresión por la endocrina, que todos conocemos en sus consecuencias. Esto se debe a que hemos reducido la complejidad de sus mecanismos fisiológicos y entonces el animal que consideramos normal en realidad no lo es totalmente. Es un animal simplificado. Para su propio beneficio, no tiene la salud que debiera tener, pero para nuestros experimentos es el animal ideal, porque en él hemos simplificado lo que resulta posible simplificar de la complejidad de sus mecanismos. Por eso hay muchos animales de experimentos, endocriados, que tienen escasa viabilidad. Este procedimiento permite hacer, con las funciones, un equivalente de la disección anatómica, y ahí entonces podemos ver eventualmente cómo actúan los distintos componentes que hemos logrado separar.

Es conocido que la hipertensión arterial tiene importantes componentes genéticos, como lo demuestran trabajos bastante antiguos. La prueba más notable surge del estudio de gemelos univitelinos. Se sabe que con alta frecuencia ambos desarrollan hipertensión. La correlación entre las presiones de dos gemelos idénticos es aproximadamente 0,80 (varía entre 0,70 y 0,90). Esto significa que 0,64 (o sea el cuadrado de 0,80) es la proporción de la variancia del carácter debida al componente genético. Obviamente el restante 36% es debido a componentes ambientales. Creo que esto no se debe olvidar: aun en casos ideales, en que hay identidad genética, el grado de determinación genética no es 100%; 36% es ambiental. Naturalmente, no podemos modificar el componente genético, pero sí podemos estudiar muy bien el componente no genético y aplicar ese conocimiento en la prevención y en la terapéutica.

Con estos antecedentes no sorprende que se haya procurado desde hace bastante tiempo producir animales genéticamente hipertensos. Y ciertamente se los ha logrado en buena proporción. La línea más famosa es la llamada Okamoto, de ratas espontáneamente hipertensas. Esa línea se obtuvo con excepcional facilidad. Eran ratas Wistar con endocrina previa y los análisis genéticos posteriores permiten suponer que eran portadoras de los siguientes genotipos: el macho sería HT/HT (siendo HT el gen para la hipertensión) y la hembra sería HT⁺, o sea que según Tanase (1979) tendría un gen de hipertensión y un gen normal. Por supuesto, si cruzamos este homocigota con esta heterocigota no hace falta más que las tres generaciones que realmente requirió para lograr esta cepa, espontáneamente hipertensa. Tanase postula (y pienso que es coherente) que hay en juego un solo gen aditivo

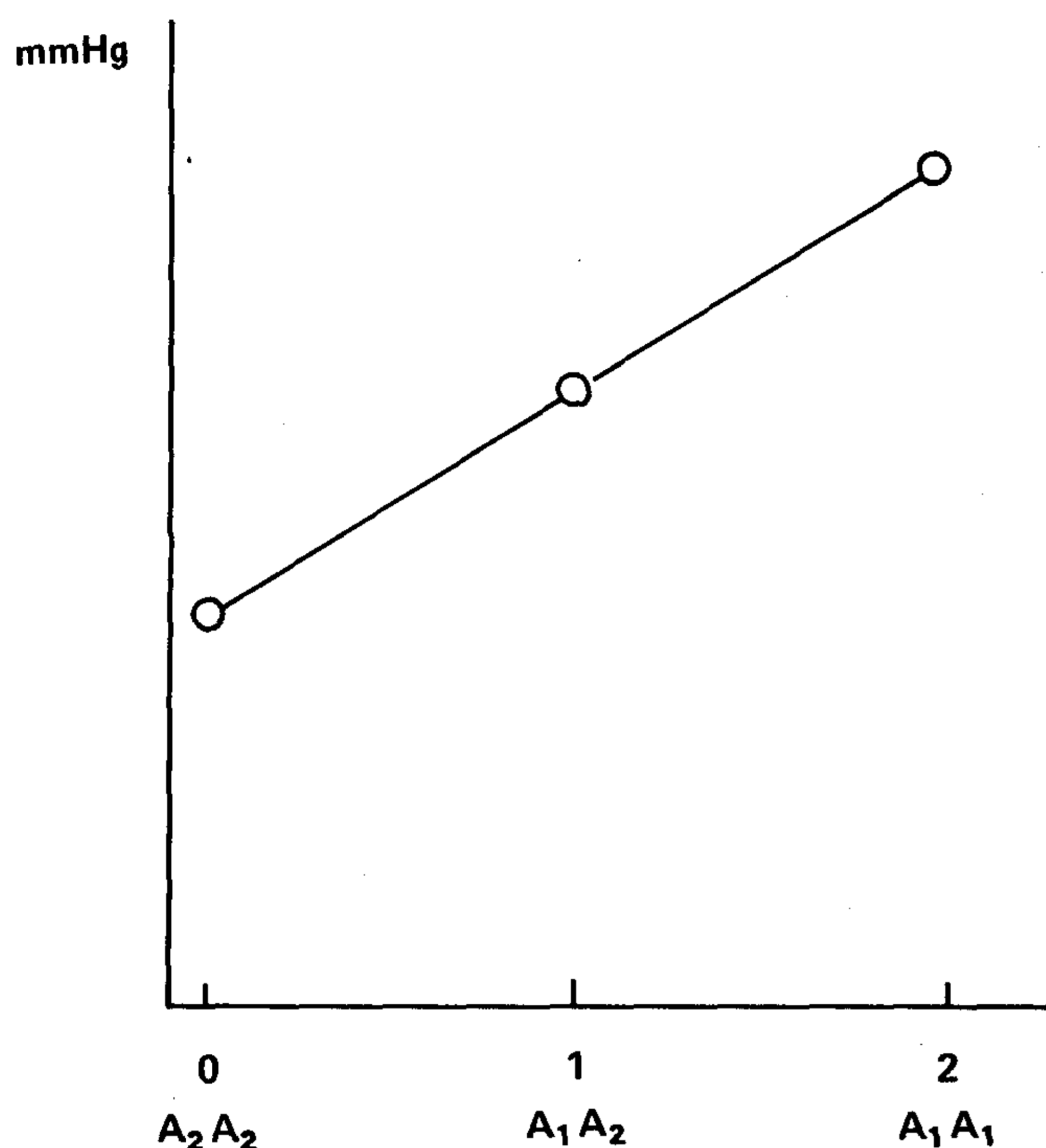


Fig. 1. Relación entre dosis de genes y respuesta.

responsable de esta hipertensión. ¿Qué significa aditivo? Creo que vale la pena definirlo un poco. Veamos la Figura 1. Si ponemos en la ordenada los valores correspondientes a cualquier carácter, los valores de X serían 0, 1 y 2, ya que el ser humano es diploide, o sea, tiene dos series de cromosomas homólogos (la rata también). Entonces, un gen determinado, supongamos el gen HT, puede estar en dosis 0, en dosis 1 y en dosis 2.

El efecto aditivo consiste en que, si unimos estos tres puntos calculando una regresión, la pendiente mide el grado en que se incrementa el carácter (presión) al aumentar la dosis del gen respectivo. Si un gen fuese totalmente aditivo, los valores del carácter se ubicarían exactamente sobre la línea de regresión. No quiero decir con esto que el gen HT de Tanase sea exactamente así, porque tiene cierta dominancia. Esto se comprueba verificando que en dosis única tiene un valor de presión arterial superior al que le correspondería de acuerdo con la línea de regresión calculada.

Las acciones génicas simples no suelen ser comunes. Existe lo que se llama ligamiento y cuando éste es estrecho puede ser difícil diferenciar las acciones individuales de un gen, de las de los genes ligados. Por otra parte, la unidad funcional casi nunca es un gen. Pensemos por ejemplo en la histocompatibilidad, que se debe no a un gen sino a un grupo de ligamiento bastante largo (HLA) donde no solamente hay genes responsables de la histocompatibilidad propiamente dicha sino también

Dosis de genes A₁
Genotipos

genes relacionados, por ejemplo, con la respuesta inmune. Por lo tanto me inclino a pensar que el gen HT de Tanase quizás no sea un gen aislado sino un grupo de ligamiento. Es interesante destacar que Platt (1963) hace bastantes años atribuyó en forma independiente la hipertensión esencial humana a un mecanismo genético prácticamente igual. Esta interpretación de Platt ha sido cuestionada por algunos autores. En forma paralela, Smirk (1958, 1972) en Nueva Zelanda desarrolló también a partir de la cepa Wistar una línea hipertensa, pero a diferencia de la línea de Okamoto (1972), a él le requirió diez o doce generaciones de selección. Si hubiese un solo gen responsable, es difícil que una vez aparecido no se estableciera rápidamente en la población, abreviando el lapso necesario para lograr la hipertensión que él procuraba. Creo, por lo tanto, que en el modelo de Smirk y también en el de Bianchi (1974, 1976) en Italia, habría varios genes en juego, cuatro o cinco quizás. Hay dos enfoques: el de los que creen que la hipertensión se debería a un solo gen y el de quienes creen que se trata de varios genes, eventualmente independientes. Una idea esquemática pero que tiene cierta validez es la de un gen una enzima. En un sistema muy complejo como la regulación de la presión arterial, los genes en juego deben ser muchísimos. En cambio, creo que los grupos de ligamiento que intervienen pueden no ser muchos. ¿Por qué? Porque como todos estos genes actúan sobre algo así como un solo carácter, tienen ten-

dencia a estar ligados. Lo que nosotros llamamos homeostasis en fisiología es, a nivel genético, regulación génica, y ésta se ve simplificada si los genes respectivos están próximos en el cromosoma. De manera que todos los autores pueden tener razón. Puede suceder que a veces se los ve ya agrupados en un paquete. Eso puede haberles ocurrido a Okamoto y a Platt. En otros casos se los ve dispersos y para unirse en un grupo de ligamiento tiene que producirse una serie de recombinaciones. Las recombinaciones son un fenómeno al azar y no tienen una alta frecuencia si los genes están muy cerca; por lo tanto, la suba de las recombinaciones necesarias para tener el paquete completo de la hipertensión puede demorar. Este puede haber sido el caso de Smirk en Nueva Zelanda y el de Bianchi en Italia. De lo que dije anteriormente se deduce que todos estos investigadores han hecho bien en procurar una presión arterial elevada con animales criados en consanguinidad. Pero hay algo que ellos no tenían presente o no les interesó, y es que la homeostasis fisiológica se corresponde genéticamente con lo que se denomina homeostasis genética.

Homeostasis genética es el mecanismo destinado a conservar el equilibrio génico y a resistir cambios bruscos, es decir, que la población se aleje de los valores medios. Las consecuencias de la homeostasis genética se parecen mucho a las de la homeostasis fisiológica, con la diferencia que la homeostasis fisiológica se refiere al individuo y la genética se refiere a la población. Pero obviamente, no puede haber homeostasis fisiológica sin homeostasis genética, y a la inversa. Empecemos porque la homeostasis genética, que fue descripta por Lerner (1954) hace treinta años, se evidencia en caracteres de valor biológico, o sea caracteres que tienen que ver con la salud. Estos son, por otra parte, los que muestran una fuerte homeostasis fisiológica. La homeostasis genética se realiza a través de un mecanismo genético basado en la heterocigosis de los genes respectivos, tanto en el modelo de Lerner (con costo selectivo) como en el de Rabasa (1982) (sin costo selectivo). Si se hace una alta endocría, en cada locus no va a haber dos genes, sino uno solo, repetido dos veces. La suma de la pérdida de todas estas variantes posibles, por lo tanto, simplifica el fenómeno, pero también reduce las posibilidades homeostáticas porque reduce o anula la heterocigosis que es su condición, y eso es lo que le quita salud a las líneas endocriadas. Por eso, para lograr hipertensión (que es una falta de salud) ha sido un buen procedimiento el haber usado la endocría. Y tanto es así que si se estudian líneas endocriadas se ve que muchas veces son hi-

pertensas, sin haber seleccionado hipertensión. Se hicieron hipertensas porque perdieron la homeostasis fisiológica y la perdieron porque perdieron la homeostasis genética.

Voy a relatar ahora una serie de experimentos que se han realizado en el Instituto de Cardiología que dirige el Dr. Taquini. Por primera vez se ha hecho selección de presión alta y baja, lo que se llama selección divergente, procurando la endocría mínima compatible con la dimensión de la población utilizada. Esta está constituida por ratas Wistar, la misma cepa que han usado Okamoto, Smirk y Bianchi. Sólo las ratas sensibles y resistentes a la sal de Dahl (1962, a y b) son Sprague y Dawley. Se vio lo siguiente (Fig. 2): la población original tiene una presión arterial de 113 mmHg en promedio. Se verifica que la selección negativa tuvo una buena respuesta, en tanto que la selección positiva mostró una respuesta nula. Este comportamiento se repite en ambos sexos. Las diferencias entre la presión sistólica de las líneas positiva y negativa son altamente significativas ($p < 0,001$). No obstante, todas las presiones son normales. Se han separado, por lo tanto, dos poblaciones: una de presión normal alta, y otra que tiene una presión normal más baja.

Esta diferencia de respuesta a la selección entre las líneas positivas y negativas no se debe a las presiones selectivas aplicadas. Estas son mayores en las líneas positivas (88 y 78 mmHg para machos y hembras respectivamente) que en las negativas (28 y 26 mmHg). La presión selectiva acumulada se mide como la suma de las diferencias por generación entre la media de los padres y la de la población de la cual proceden (incluidos los padres).

La Figura 3 es una prueba de que no hubo deterioro; son los valores lógicos de una población que no ha sido endocriada. Se puede ver el coeficiente de fertilidad; la línea llena es de testigos, la línea punteada es del animal seleccionado. Ambos grupos no discrepan (tienen una única generación en discrepancia desde el principio hasta el final). Y lo mismo pasa con la supervivencia, o sea la forma en que se seleccionó no afectó ni la fertilidad ni la sobrevivencia. Esto era esperable, pero es bueno confirmar que así sucedió y no hubiese sido así si hubiera habido una alta endocría. Es decir, hubiera caído la fertilidad y hubiera aumentado la mortalidad.

La Figura 4 nos puede ayudar a comprender por qué hubo respuesta negativa y no positiva, tratando de ver si hay segregación genética. Las líneas verticales miden la dispersión en los valores de presión de los padres que se pusieron en cría en las líneas de selección negativa, positiva y en la nega-

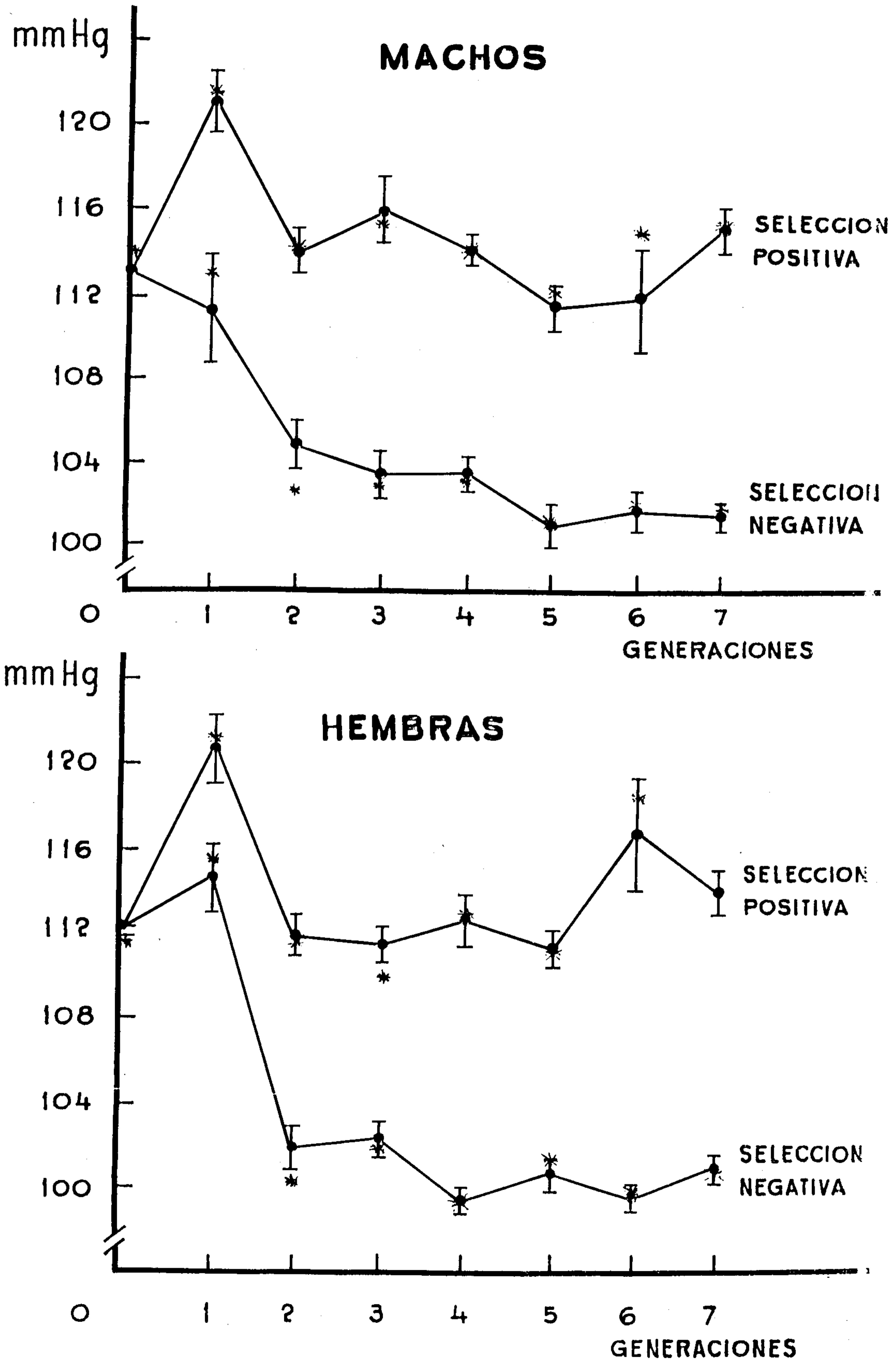


Fig. 2. Evolución de los promedios de la presión arterial (\pm error estándar) a lo largo de las generaciones. * = mediana.

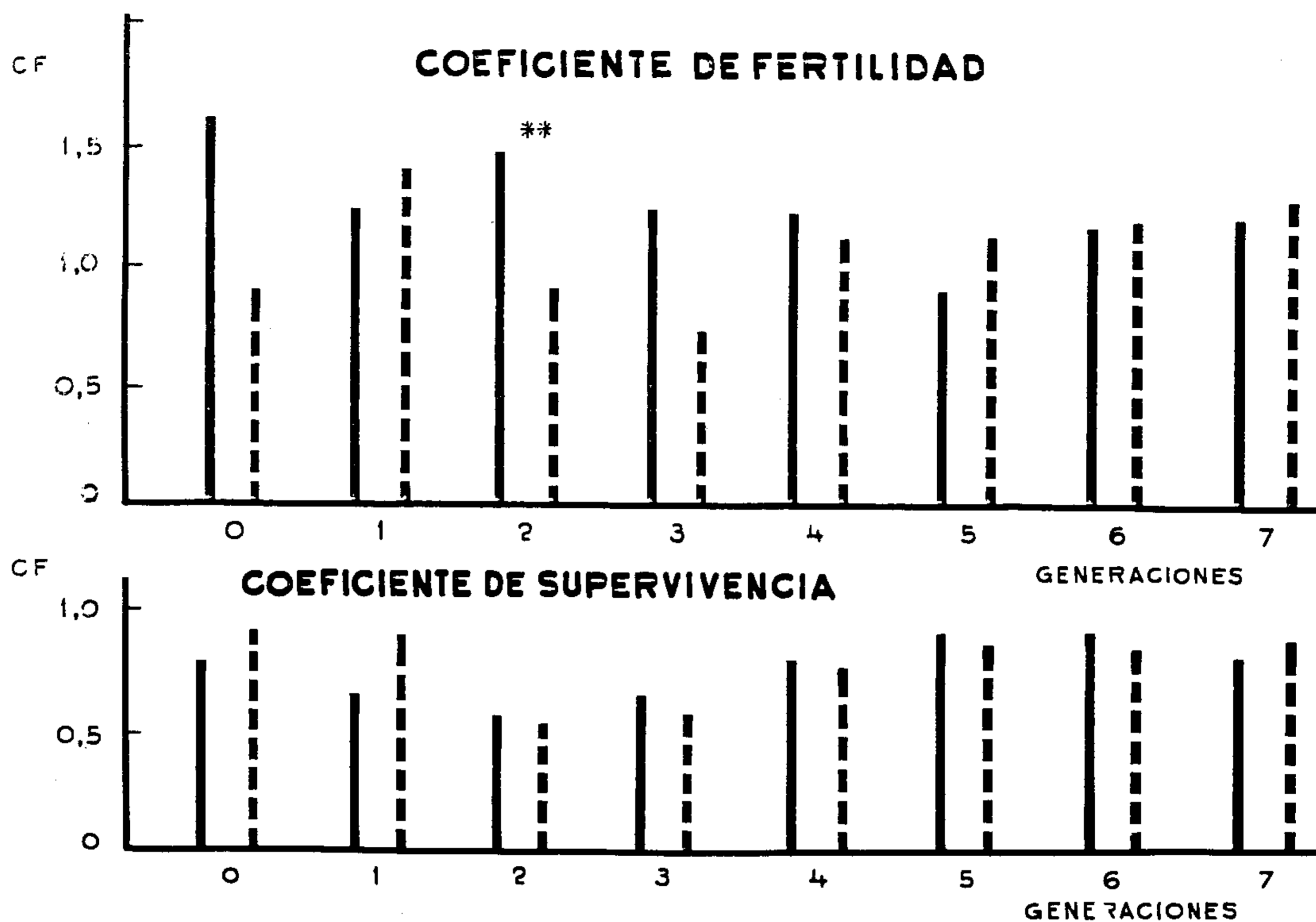


Fig. 3. Comparación de los coeficientes de fertilidad y supervivencia de las madres de selección positiva (—) y negativa (----) de presión arterial, por generación.

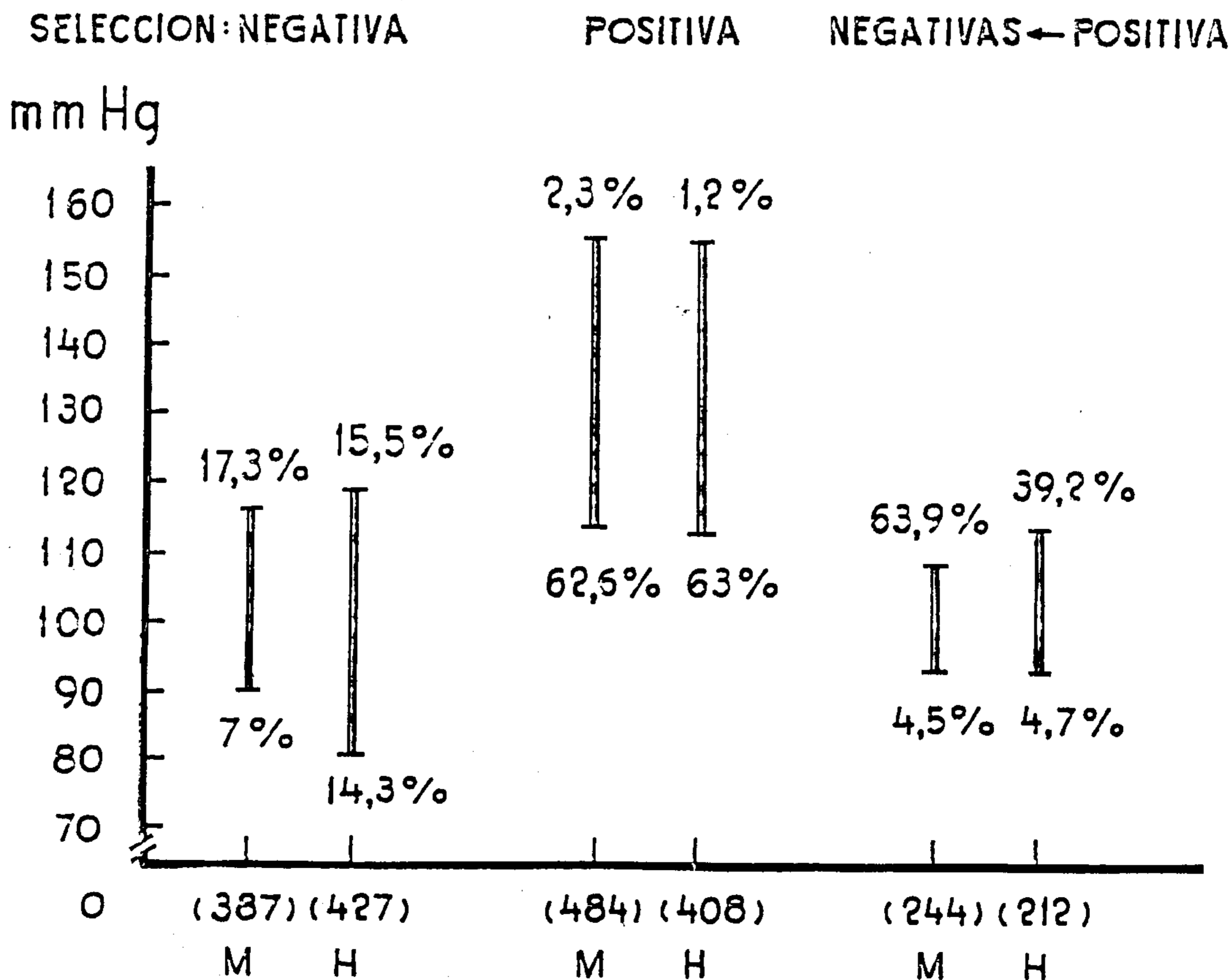


Fig. 4. Rango total de variación de la presión arterial de los padres en siete generaciones y promedios ponderados del % de hijos con valores por encima y por debajo de los límites paternos calculados en cada generación. n = número de crías; m = machos; h = hembras.

tiva que viene de positiva, esto es, los animales hipotensos que han segregado de padres de presión alta. Se puede ver que, en tanto la línea negativa segrega valores superiores e inferiores al rango de los padres en forma simétrica (ver las dos columnas de la izquierda), en la selección positiva (columnas del medio) hay un exceso de segregación hacia valores inferiores al rango de los padres, y en la negativa que viene de positiva (columnas de la derecha) ocurre al revés; hay un exceso de valores superiores al rango de los padres.

Si imaginamos que el animal de presión alta es un heterocigota, presenta lo que se denomina sobredominancia, que se da cuando el heterocigota tiene un valor superior a cualquiera de los dos homocigotas posibles. Esto se podría simbolizar con una fórmula: A_1A_2 . Si tomamos machos y hembras con esta fórmula, por la primera ley de Mendel vamos a obtener un cuarto de animales A_1A_1 , dos cuartos de animales A_1A_2 y un cuarto de animales A_2A_2 . De acuerdo con estos resultados, tanto los A_1A_1 como los A_2A_2 no son hipertensos. Probablemente son hipotensos. Pero los A_1A_2 serían hipertensos. Seleccionando los hipertensos (A_1A_2) se va a producir una segregación. Más o menos la mitad va a tener la presión de los padres, que son A_1A_2 , pero la otra mitad va a tener menos presión que los padres, y de ahí la segregación asimétrica. La presión media, sin embargo, va a ser constante. Porque si se hace una media entre estos tres genotipos con un sistema como éste, no se hace más que reproducir hasta el consorcio los mismos tres

y no se consigue aumentar la presión. De ahí la falta de respuesta. ¿Qué pasa cuando se hace selección negativa? Automáticamente van a prevalecer los genotipos A_1A_1 o A_2A_2 y cuando alguno de ellos se fija se logra una presión baja sin segregación positiva. Esto no es así, sin embargo, en la primera generación de hipotensos que vienen de hipertensos porque son A_1A_1 y A_2A_2 . Cruzados al azar habría una probabilidad media de que el apareo sea $A_1A_1 \times A_2A_2$, cuyos hijos serán todos A_1A_2 y por lo tanto de presión alta y una probabilidad media de que sean $A_1A_1 \times A_1A_1$ o $A_2A_2 \times A_2A_2$, que todos darán presión baja, y de ahí la segregación asimétrica hacia los valores superiores al rango de los padres.

Una fórmula de este tipo explica perfectamente los hechos experimentales y tiene una notable semejanza con la que Lerner propuso como modelo de homeostasis genética con costo selectivo y quizás aún más semejanza con un modelo que hemos propuesto nosotros, en el que se postula la homeostasis genética sin costo selectivo. Este último modelo predice la presencia de correlaciones negativas entre parientes. Si hay una homeostasis genética que impide que los valores medios se salgan de sus niveles habituales, las correlaciones negativas harán que a padres con más presión correspondan hijos con menos presión, y esto es lo que frena que la presión siga subiendo en la población, que es lo que efectivamente se ve.

En la Tabla 1 se observan los datos de estos experimentos que termino de describir. Se ven algu-

Tabla 1
Correlaciones entre parientes y heredabilidades en animales de selección positiva y negativa, a lo largo de las generaciones

	Padres-hijos			Madres-hijas			
	n	r	h^2	n	r	h^2	
Selección positiva	G. 0-1	55	-0,09	0,10	52	0,38**	0,49
	G. 1-2	130	-0,42***	-0,47	102	0,18	0,26
	G. 2-3	68	0,22	0,19	72	0,49***	0,56
	G. 3-4	122	-0,08	-0,10	57	0,18	0,20
	G. 4-5	45	0,22	0,65	76	0,07	0,14
	G. 5-6	9	-0,60	-6,14	7	-0,84*	-1,93
	G. 6-7	55	0,11	0,33	42	0,12	0,21
Selección negativa	G. 0-1	15	-0,62**	-1,76	14	-0,70**	-1,04
	G. 1-2	61	0,36**	0,56	87	0,45***	0,73
	G. 2-3	67	0,18	0,18	70	0,22	0,33
	G. 3-4	86	0,06	0,07	88	0,34***	0,48
	G. 4-5	53	0,26	0,34	59	0,23	0,18
	G. 5-6	52	-0,04	-0,04	52	-0,18	-0,18
	G. 6-7	53	0,43**	0,42	57	0,16	0,25

* $p < 0.05$; ** $p < 0.01$; *** $p < 0.001$.

nas correlaciones nulas, algunas positivas; pero también correlaciones negativas entre parientes. Esto se puede predecir teóricamente con un modelo matemático. De manera que esto es simplemente una confirmación de la aparente validez del modelo. Pienso que éste es el signo típico de un sistema homeostático genético. Me parece que por primera vez estamos desentrañando el mecanismo de la homeostasis genética en la presión arterial. Y no debe sorprender porque se ha hecho en animales no endocriados.

¿Qué significa todo esto desde el punto de vista del futuro del tema? Pienso que lo que aquí he simbolizado como A_1A_2 no son genes aislados sino grupos de ligamiento y la sobredominancia se debe a interacciones entre genes que están dentro de estos grupos de ligamiento. La causa por la cual se segrega es porque los genes responsables de la presión más alta están, como se dice en genética, en repulsión. Es decir, los genes cuya interacción podría producir presión alta no están en el mismo grupo de ligamiento. Están en dos grupos de ligamiento distintos. Esta es una condición importante para que se mantenga la homeostasis.

¿Qué pasaría si esos genes responsables de la presión alta (lo que vendría a ser el efecto de A_1A_2 en heterocigotas) por combinación entrasen en el mismo grupo de ligamiento? Pues que la presión alta vendría con una sola dosis del grupo de ligamiento. Y ¿qué pasaría si ese grupo de ligamiento se pusiese en doble dosis? Los animales de mayor presión en estos experimentos no pasarían de 150 mmHg de presión sistólica. Algunos tienen bastante menos. Pero si los genes que los llevan a 130, 140 y aun 150 mmHg estuviesen en dosis doble, es fácil imaginarse que pudieran llegar a 160, 170 ó 180 mmHg, que sería ya la presión sistólica que tienen las ratas de Okamoto. Y éste sería un solo grupo de ligamiento que se parecería mucho al gen que ellos han descrito. Aquí tenemos un indicio de que esto puede ser así. Si miramos de nuevo la Figura 2, veremos que hasta la generación 5 la respuesta es nula. Pero a partir de ese punto la respuesta cambia.

Como observación provisoria, que ciertamente necesita confirmación, se puede suponer que se están dando las recombinaciones para poner en el mismo bloque en acoplamiento los genes responsables de la presión alta. Si esto es verdad, van a em-

pezar a aparecer animales con presiones mayores, que pueden llegar a las que tienen las ratas de Okamoto. Si esto fuese así, esta interpretación podría unificar las opiniones de quienes analizan esto. Pueden haber varios genes, pero habitualmente se ligan; cuando están así parecen un solo gen. Cuando no están ligados parecen varios. Por otra parte, esta interacción que estamos llamando sobredominancia significa que determinadas vías metabólicas de A_1A_1 y A_2A_2 , al unirse en un animal, que es A_1A_2 , producen una elevación significativa de la presión arterial. Esto permite disociar el mecanismo fisiológico que conduce a esto. Es decir, si se estudiá qué pasa en A_1A_1 y en A_2A_2 , el mecanismo que conduce a la presión de A_1A_2 está separado en dos individuos distintos. Y esto me permite lograr lo que señalé al principio, es decir, la disección de las funciones. Si lográsemos, con recombinaciones sucesivas, ratas semejantes a las de Okamoto, tendríamos la posibilidad de ir desarmando ladrillo por ladrillo los componentes necesarios para llegar a esa presión elevada. No es fácil, pero es posible.

BIBLIOGRAFIA

- Bianchi G, Fox U, Imasciati E: The development of a new strain of spontaneously hypertensive rats. *Life Sci* 14: 339-347, 1974.
- Bianchi G, Baer PG: Characteristics of the Milan hypertensive strain (MHS) of rat. *Clin Exp Pharmacol Physiol (Suppl)* 3: 15-20, 1976.
- Dahl LK, Heine M, Tassinari L: Effects of chronic salt ingestion. *J Exp Med* 115: 1173-1190, 1962(a).
- Dahl LK, Heine M, Tassinari L: Role of genetic factors in susceptibility to experimental hypertension due to chronic excess salt ingestion. *Nature (Lond)* 194: 480-482, 1962(b).
- Lerner IM: Genetic Homeostasis. Dover Publications Inc, New York, 1954.
- Platt R: Heredity in hypertension. *Lancet* I (7287): 899-904, 1963.
- Okamoto K, Yamori Y, Ooshima A, Park C, Haebara H, Matsumoto M, Tanaka T, Okuda T, Hazama F, Kyogoku M: Establishment of the inbred strain of the spontaneously hypertensive rat and genetic factors involved in hypertension. In Okamoto K (ed): Spontaneous hypertension. Its pathogenesis and complications. Igaku Shoin Ltd, Tokyo, 1972.
- Rabasa SL: Selección de caracteres en los que se expresa la homeostasis genética. *Actas V Congreso Latinoamericano de Genética*, pp 44-55, 1982.
- Smirk FH: Characteristics of the New Zealand strain of genetically hypertensive rat considered in relation to essential hypertension. In Okamoto K (ed): Spontaneous hypertension. Its pathogenesis and complications. Igaku Shoin Ltd, Tokyo, 1972.
- Smirk FH, Hall WH: Inherited hypertension in rats. *Nature (Lond)* 182: 727-728, 1958.
- Tanase H: Genetic control of blood pressure in spontaneously hypertensive rats (SHR). *Exp Anim* 28 (4): 519-530, 1979.